

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**PON1-L55M GEN POLİMORFİZMİNİN DİZ  
OSTEOARTRİTİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mine ÖZDEDE

DANIŞMAN

Prof. Dr. İnci ÖZDEN

İstanbul – 2018

## TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program : Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Tez Başlığı : PON1-L55M Gen Polimorfizminin Diz Osteoartriti ile İlişkisinin  
Araştırılması

Tez Sahibi : Mine ÖZDEDE


Sınav Tarihi : 05 Kasım 2018

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Turgay İsbir Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Moleküler Tıp A.D	
Üye: (Danışman)	Prof. Dr. İnci Özden Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D	
Üye:	Prof. Dr. Bedia Çakmakoğlu İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	

## ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 09/11/2018 tarih ve 2018/15-02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Bayram YILMAZ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar her aşamada etik davrandığımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine de aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

05.11.2018

  
MINE ÖZDE

## İTHAF

Diz Osteoartriti olan ve bu hastalık sürecini, neden olduğu ağrularla fiziksel ve psikolojik olarak çok derin yaşayan ve en kıymetli varlığım Sevgili Annem' e,

2014 yılında kaybettiğim Babam' a,

Bana bu çalışmayı yapma fırsatı veren ve bu süreçte desteklerini esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. İnci Özden ve Prof. Dr. Turgay İsbir' e ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel, akademik ve kişisel gelişimimde büyük katkısı olan, Yeditepe Üniversitesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. İnci ÖZDEN' e, tezimin her aşamasında destek olarak araştırmamın yürütülmesinde ve deneysel çalışmalarımın yapılabilmesi için gerekli tüm olanakları sağlayan ve eğitimimi destekleyen Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Turgay İSBİR' e,

Tezim için gerekli hastaların seçimi, örneklerin sağlanması ve tez yazımında her daim varlığı ile desteğini esirgemeyen Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı doktorlarından Sayın Dr. Barış YILMAZ' a,

Tez yazımı sürecimde destek ve katkılarını esirgemeyen, sabır ve içtenlikle bana yol gösteren sevgili arkadaşım PhD Selvi DUMAN BAKIREZER' e,

Yine tez yazımı sürecimde, tüm yoğunluğuna rağmen vakit ayırarak, tecrübeleri ve bilgi birikimi ile bana destek olan değerli arkadaşım Biyolog Mustafa DEMİR' e,

Tüm yüksek lisans eğitim sürecimde güler yüzü ve tecrübeleri ile bana destek olan Moleküler Tıp ailesinin çok değerli üyesi PhD Gülsüm Seda Güleç YILMAZ' a,

Çalışma hayatım ve tüm eğitim sürecimde insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim ve birlikte olmaktan onur duyduğum, tüm sıkıntılı zamanlarımda ve tez çalışmam süresince de göstermiş oldukları sabır, hoşgörü, inanç ve desteklerinden dolayı Annem' e,

(Selma ÖZKANALICI)

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi, yüksek lisans eğitimime başlarken de maddi ve manevi desteğini asla esirgemeyen Ablam' a,

(Sibel ÇOKAL)

Dünyaya geldikleri günden beri örnek kişilikleri ile hayatımıza olumlu katkılar sunan, çalışmamın sonunda da görüş ve önerilerini aldığım hukukçu ikiz kardeşlerim Faruk ÖZDEDE ve Fatih ÖZDEDE' ye,

Bilişim teknolojisinde desteğini esirgemeyen kardeşim M.Şerif ÖZDEDE' ye ve manevi desteği ile yanımda olan eşi Tuğba ÖZDEDE' ye,

Varlığı ile beni hayata bağlayan, hayatıma renk katan ve yaşam sevincim olan en değerlim, meleğim ve biricik kızım Eylül'üm, Eylül ÇOKAL'a,  
ve tüm Ailem' e,  
desteklerinden dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>BEYAN</b>	<b>iii</b>
<b>İTHAF</b>	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xv</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1.Diz Osteoartriti	4
2.1.1. Histoloji	4
2.1.1.1.Eklem Kıkırdağı	4
2.1.1.2. Sinovyal Zar	6
2.1.1.3.Sinovyal Sıvı	6
2.1.2.Diz Osteoartriti Oluşum Mekanizması	6
2.1.3.Diz Osteoartriti Risk Faktörleri	8
2.1.3.1.Cinsiyet	8
2.1.3.2.Diyabet	9
2.1.3.3.Hipertansiyon	12
2.1.3.4.Sigara Kullanımı	14

2.1.3.5.Alkol Tüketimi	16
2.1.4.Diz Osteoartriti Teşhisi	17
2.1.4.1.Klinik bulgular	17
2.1.4.2.Radyolojik bulgular	18
2.1.5.Diz Osteoartriti Tedavisi	18
2.2.PON1-L55M Gen Polimorfizmi	18
2.2.1.Paraoksonaz Enzimi	18
2.2.2.Paraoksonaz Gen Ailesi	20
2.2.2.1.PON1' in Biyokimyasal Yapısı	21
2.2.2.2.PON1' in Sentezlenmesi ve Salgılanması	23
2.2.2.3.PON1 Gen Polimorfizmleri	24
2.2.2.3.1.Promotor Bölgesindeki Polimorfizmler	24
2.2.2.3.2.Kodlama Bölgesindeki Polimorfizmler	25
2.2.2.3.2.1. PON1 R192Q Polimorfizmi	25
2.2.2.3.2.2.PON1-L55M Polimorfizmi	27
2.2.3.PON1' in HDL' ye Bağlanması	28
2.2.4.PON1' in Fonksiyonel Önemi	29
2.2.4.1. Organofosfatlara Karşı Koruma (Hidrolitik Aktivite)	30
2.2.4.2. Bakteriyel Endotoksinlere Karşı Koruma (Lipopolisakkarit İnaktivasyonu)	31
2.2.4.3. LDL Oksidasyonun Önlenmesi (Oksidatif veya Peroksidatif Aktivite)	32
2.2.5.PON1 ve Çevresel Faktörler	32
2.2.6.PON1 ve Hastalıklarla İlişkisi	33
2.2.6.1.Diz Osteoartriti ile İlişkisi	33
2.2.6.2.Diğer Hastalıklar ile İlişkisi	33
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>36</b>
3.1.Seçilen Örneklerin Tanımı	36
3.2.Kullanılan Cihazlar Ve Malzemeler	36
3.2.1.Kullanılan Cihazlar	36



3.2.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.3.Çalışmada Kullanılan Yöntemler	37
3.3.1.Periferik Kandan DNA İzolasyonu	37
3.3.2.DNA Saflık Ölçümü	37
3.3.3.PON1-L55M Gen Polimorfizminin PZR-RFLP Yöntemi ile Saptanması	38
3.3.3.1.Polimeraz Zincir Reaksiyon (PZR) Yöntemi	38
3.3.3.2.Agaroz jel Elektroforezi Yöntemi	40
3.3.3.2.1.%2' lik Agaroz Jel Hazırlanması	40
3.3.3.2.2.PZR Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi	40
3.3.3.3.PON1-L55M Gen Bölgesinin RFLP Yöntemi İle Polimorfizmin Analizi	40
3.4.İstatistiksel Analizler	41
<b>4.BULGULAR</b>	<b>42</b>
4.1.Çalışmaya Dahil Edilen Örnek ve Kontroller ile İlgili Bilgiler	42
4.2.Risk Faktörlerine Ait Bulgular	42
4.2.1.Cinsiyet ile İlgili Bulgular	42
4.2.2.Hipertansiyon ile İlgili Bulgular	44
4.2.3.Diyabet ile İlgili Bulgular	44
4.2.4.Sigara ile İlgili Bulgular	44
4.2.5.Alkol ile İlgili Bulgular	45
4.2.6.PON1-L55M Polimorfizmi ile İlgili Bulgular	45
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>48</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>EKLER</b>	<b>65</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 3.1.</b> PON1-L55M Polimorfizmi PZR Protokolü	39
<b>Tablo 3.2.</b> PON1-L55M polimorfizmi için uygulanan PZR koşulları	39
<b>Tablo 3.3.</b> Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonunun İçeriği	40
<b>Tablo 3.4.</b> PON1-L55M Polimorfizmi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonlarının Koşulları	41
<b>Tablo 4.1.</b> İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular (n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	43
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve Kontrol Örneklerine ait PON1-L55M Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları.	47

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Normal ve Goanartrozlu Diz	7
Şekil 2.2. Diyabet ve Osteoartrit Arasındaki İlişki	11
Şekil 2.3. Hipertansiyon ve Osteoartrit Arasındaki İlişkileri Düzenleyen Moleküller	14
Şekil 2.4. Paraoksonun kimyasal yapısı (O,O-ditil-O-p-nitrofenil fosfat)	19
Şekil 2.5. Paraoksonaz Enzim Mekanizması	20
Şekil 2.6. PON1'in üç boyutlu tam yapısı	23
Şekil 2.7. Paraoksonazın HDL'ye Bağlanması	26
Şekil 2.8. Paraoksanazın HDL'ye Bağlanması	28
Şekil 2.9. Paraoksonazın HDL'ye Bağlanması	29
Şekil 4.1. PZR ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü	46
Şekil 4.2. NLAIİİ enzim kesimi sonucunda ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü	46

## SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

AChE	:	asetilkolinesterazı
AGEs	:	Glikasyon son ürünleri
CRP	:	C reaktif protein
DM	:	Diabetes mellitus
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
ESR	:	Eritrosit Sedimantasyon Oranı
hsCRP	:	Hassas C Reaktif Protein
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipit
IL-1 $\beta$	:	İnterlökin-1 $\beta$
IUBMB	:	Biyokimya ve Molekuler Biyoloji Uluslararası Nomenklatur Komitesi
KKH	:	Koroner kalp hastalıkları
KL	:	Kellgren-Lawrence
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	:	Non steroid antiienflamatuar ilaçlar
LTs	:	Lökotrensler
PGs	:	Prostaglandinler
PON	:	Paraoksonaz
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyon
RF	:	Romatoid faktör
ROS	:	Reaktif oksijen tipleri
TNF- $\alpha$	:	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
T2D	:	Tip 2 diyabet
USG	:	Ultrasonografi
VKİ	:	Vücut kitle indeksi

## ÖZET

**Mine ÖZDEDE. PON1-L55M Gen Polimorfizminin Diz Osteoartriti ile İlişkisinin Araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2018.**

Gonartroz, çoğunlukla ileri yaşlarda diz eklemlerinde görülen ostoartrite verilen isimdir. Yapılan çalışmalarda, erişkin insanların yaklaşık %33'ünde, 65 yaş üstü kişilerin ise yaklaşık %90'ında bu hastalığın var olduğu gösterilmiştir. Bu süreç tek başına ilerleyici olmakla birlikte ek olarak cinsiyet, hipertansiyon gibi kalp ve damar hastalıkları, diyabet, obezite, sigara ve alkol tüketimi de osteoartrit oluşumu ve gelişiminde etkilidir. Osteoartritin yaşam biçimi ve beslenme alışkanlıklarıyla yakından ilişkisi olduğu bilinmekle birlikte genetik kökeni üzerine çalışmalar son zamanlarda ağırlık kazanmıştır. Özellikle *paraoksonaz* (PON) enzim aktivitesinin çevredeki kimyasallar, yaş, yaşam şekli, beslenme, fizyolojik, patolojik gibi çevre şartlarına bağlı olduğu ve osteoartritin oluşum ve gelişiminde önemli roller üstlendiğine dair az da olsa bir takım çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada diz osteoartriti ile PON1-L55M polimorfizmi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması, çalışma içerisinde ortaya konan bilgilerle, osteoartritin risk faktörleri, belirtileri, tedavisi, osteoartritli hastaların yaşam kalitesinin geliştirilmesine yönelik yapılacak başka çalışmalara da yol göstermesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma için, çalışma grubu kesin tanısı konulmuş 60 yaş üstü diz osteoartritli hastalardan (grup 1), kontrol grubu (grup 2) ise rastgele seçilmiş sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Hastalardan alınan kan örneklerinde önce DNA izolasyonu sağlanmış, ardından DNA örneklerinde PON1-L55M gen lokusuna ait alleller PZR ile çoğaltılmıştır. Sonrasında PON1-L55M polimorfizminin belirlenebilmesi amacı ile NlaIII restriksiyon enzimi kullanılmıştır. Restriksiyon ürünleri 50 bç'lik DNA marker ile yürütülmüş olup hasta ve kontrol gruplarının analizi, UV absorpsiyon cihazı kullanılarak yapılmıştır. NlaIII enzimi ile kesim yapılmadan önce elde edilen PZR ürünlerinin bant büyüklüğü (PON1-L55M ► 170 bç) belirlenmiştir. NlaIII enzimi ile kesim sonrasında; 170 bç, 126 bç ve 44 bç büyüklüğünde bantlar görülmüştür. LL (homozigot doğal) genotip için 170 bç'lik bantlar, LM (heterozigot mutant) genotip için 170 bç, 126 bç ve 44 bç'lik bantlar, MM (homozigot mutant) genotip için 126 bç ve 44 bç'lik bantlar gözlemlenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda PON1-L55M polimorfizmi genotip frekansları, gruplar karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2=1.031$ ,  $p=0,597$ ). Grup 2 de yer alanların %38,2' si (n=21) LL genotipine, %50,9' u (n=28) LM genotipine, %10,9' u (n=6) MM genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine Grup 1' de hastaların %47,2' si (n=25) LL genotipine, %41,2' si (n=22) LM genotipine ve %11,3' ü (n=6) MM genotipine sahiptir. PON1-L55M polimorfizmi toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde; 46 bireyin LL (%42,6), 50 bireyin LM (%46,3) ve 12 bireyin MM (%11,1) genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Mutant tip M alleli taşıyanların oranı Grup 1' de %32,08 (n=28), Grup 2' de %36,36 (n=34) olduğu gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanılmamıştır ( $p=0,345$ ,  $\chi^2:0,892$ , %95 CI 0,322-1,488). L alleli taşıyanların ise %67,92' si (n=47) Grup 1' de, %63,64' ü (n=49) Grup 2' de yer almakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ( $p=0,946$ ,  $\chi^2:0,005$ , %95 CI 0,289- 3,185). Özet olarak, PON1-L55M polimorfizmi genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak yapılan istatistiksel analiz sonucu osteoartrit ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Diz Osteoartriti, PON1-L55M, Polimorfizm

## ABSTRACT

**Mine ÖZDEDE. Investigation of Relationship Between PON1-L55M Gene Polymorphism and Knee Osteoarthritis. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Department of Molecular Medicine. Master Thesis. Istanbul, 2018.**

Gonarthrosis is the osteoarthritis of the knee joint seen in mostly older in age. Studies show that approximately 33% of adults and approximately 90% of people over age of 65 have been shown to have this disease. In addition, although this process alone is progressive, gender, cardiovascular diseases such as hypertension, diabetes, obesity, smoking and alcohol consumption also effective in the formation and development of osteoarthritis. It is known that osteoarthritis has a close relationship with lifestyle and dietary habits additionally recently studies on the genetic origin have gained importance. *Paraoxonase* (PON) works in a number of ways, although the enzyme activity is highly dependent on environmental conditions such as the environment, age, lifestyle, physiological and pathological conditions and the important role of osteoarthritis in the formation and development of osteoarthritis. The aim of this study was to investigate whether there is a relationship between knee osteoarthritis and PON1-L55M polymorphism and to provide further information on the risk factors for osteoarthritis, diagnosis, treatment and improvement of the quality of life of patients with osteoarthritis.

For this study, the study group consisted of patients with knee osteoarthritis over 60 years (group 1) with definite diagnosis, and control group (group 2) from randomly selected healthy subjects. In the blood samples taken from the patients, DNA isolation was first obtained and then the allele of the PON1-L55M gene locus in the DNA samples was amplified by PZR. Afterwards, the polymorphism of PON1-L55M was determined and the *NlaIII* restriction enzyme was used. Restriction products were run with 50-bp DNA markers and analysis of patient and control groups was performed using UV absorbing device. The band size (PON1-L55M ► 170 bp) of the PZR products obtained before cutting with the *NlaIII* enzyme was determined. After cutting with *NlaIII* enzyme; Bands of 170 bps, 126 bps and 44 bps were seen. 170 bp bands for the LL (homozygous native) genotype, 170 bp, 126 bp and 44 bp bands for the LM (heterozygous mutant) genotype and 126 bp and 44 bp bands for the MM (homozygous mutant) genotype were observed.

As a result of our study, PON1-L55M polymorphism genotype frequencies were compared when groups were compared; There was no statistically significant difference between groups ( $\chi^2 = 1.031$ ,  $p = 0.597$ ). 38.2% ( $n = 21$ ) were found to have LL genotype, 50.9% ( $n = 28$ ) to LM genotype and 10.9% ( $n = 6$ ) to have MM genotype in Group 2. Also in Group 1, 47.2% ( $n = 25$ ) of the patients have LL genotype, 41.2% ( $n = 22$ ) LM genotype and 11.3% ( $n = 6$ ) MM genotype. When the PON1-L55M polymorphism is evaluated in terms of population frequency; 46 individuals had LL (42.6%), 50 individuals had LM (46.3%) and 12 individuals had MM (11.1%) genotypes. There was no statistically significant difference between the groups ( $p = 0,345$ ,  $\chi^2$ : 0.892, 95% CI 0.322-1.488). The proportion of carriers with mutant type M alleles was 32.08% ( $n = 28$ ) in Group 1 and 36.36% ( $n=34$ ) in Group 2. 67.92% ( $n = 47$ ) of the patients with L allele were in Group 1 and 63.64% ( $n = 49$ ) were in Group 2 and there was no statistically significant difference ( $p = 0,946$ ,  $\chi^2$ : 0,005, 95% CI 0.289-3.185). In summary, no statistically significant difference was observed when PON1-L55M polymorphism genotype and allele frequencies were compared. As a result, there was no statistically significant relationship between age and osteoarthritis ( $p>0,05$ ).

**Key Words:** Knee Osteoarthritis, PON1-L55M, Polymorphism



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gonartroz, çoğunlukla ileri yaşlarda diz eklemlerinde görülen osteoartrite verilen isimdir. Yapılan çalışmalarda, erişkin insanların yaklaşık %33' ünde, 65 yaş üstü kişilerin ise yaklaşık %90' ında bu hastalığın var olduğu gösterilmiştir (1-5).

Çeşitli sebeplere bağlı olarak meydana gelen osteoartrit genellikle biyomekanik fonksiyon kaybını içeren bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Aslında bir kıkırdak hastalığı olmayıp sinovyal eklemlerde meydana gelen bir organ bozukluğudur. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte farklı eklemlerde farklı gelişen osteoartrite zamanla bu farklılıkların aynı sonuca ulaştığı bilinmektedir (1,4,6). Eklem kıkırdağında fissür oluşumu, ülserasyon, kıkırdak fibrilasyonu ve yine eklem yüzey katlarının tam kaybıyla oluşan dejenerasyon sonucu hastada ağrı, enflamasyon, hareket kısıtlılığına neden olmaktadır (4).

Eklem dokuları ve sinovyal sıvıda *prostoglandin* (PGs) ve *lökotrens* (LTs) seviyelerinin yükselmesiyle enflamasyon gelişir ve aynı zamanda tipik osteoartrit ağrılarına sebep olur. Bununla birlikte proenflamatuvar sitokinlerden olan *interlökin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) ve *tümör nekroz faktörü- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) uyarımı kıkırdak dokuda bozulmalara neden olur. Bu ise matrix metalloproteinazların üretimini artırır ve diz osteoartriti olan gonartroz oluşumu başlar. Bu ise matrix metalloproteinazların üretimini artırır ve diz osteoartriti olan diz osteoartriti oluşumu başlar (1, 7-10).

Bu süreç tek başına ilerleyici olmakla birlikte ek olarak cinsiyet, hipertansiyon gibi kalp ve damar hastalıkları, diyabet, obezite, sigara ve alkol tüketimi de osteoartrit oluşumu ve gelişiminde etkilidir. (1,5,10-27). Östrojenin kıkırdağa olan etkisi, doğum sayısı, gebelikte kilo artışı ve 50 yaş üstünde görülen hormonal değişim diz osteoartritinin neden kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğüne dair şimdiye kadar yapılmış açıklamadır (28). Bununla birlikte diyabetin osteoartrit üzerine etkisinin hiperglisemik toksisiteden kaynaklandığı bildirilmiştir. Hiperglisemik toksisitenin lokal ve sistemik iki farklı etkisi vardır. Lokal etki hem ileri *glukasyon son ürünleri* (AGEs) hem de *reaktif oksijen tipleri* (ROS)'nin kıkırdak doku içerisinde artışına neden olur. Sistemik etki ise düşük seviyeli enflamasyona ve yine nörolojik bozukluklara yol açar. AGEs, eklem matrix sertliğini artırırken, ROS anormal subkondriyal kemik gelişimine sebep olur. Bununla birlikte sistemik etki nedeniyle oluşan nörolojik bozukluklar doğrudan osteoartrit oluşumu

ve gelişimi üzerine etkili olur iken bu etki nedeniyle oluşan düşük seviyeli enflamasyon kondriyosit ve sinoviyositlerin aktivasyonuna sebep olur (1,13-15,17,27).

Hipertansiyonda özellikle sistolik kan basıncında meydana gelen değişimler, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde görev alan disintegrin ve metalloproteinaz gibi moleküller üzerine etkilidir. Hipertansiyonun özellikle diz osteoartriti üzerine bir diğer mekanizması ise düşük seviyeli kronik enflamasyona yol açmasıdır (1,10,11,14,17,21,27,29).

Sigara tüketiminin proenflamatuvar sitokinleri düzenleyen *C reaktif protein* (CRP)'i arttırdığı ve bununda osteoartritin oluşum ve gelişiminde önemli olan kollajen yıkımını azalttığına dair görüşler vardır (21,27). Bununla birlikte nikotinin tip2 kollajen artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sigara tüketiminin osteoartritin oluşumu ve gelişiminde koruyucu etkiye sahip olduğu fikrinin (19,26) yanı sıra sigara tüketiminin metabolik sendromu tetiklediği ve bu nedenle de osteoartrit oluşum ve gelişiminde etkili olabileceğine dair fikirler (20,24) de vardır. Yine özellikle osteoartrit ve obezite arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar sigara tüketiminin *vücut kitle indeksi* (VKİ) üzerindeki etkileri nedeniyle osteoartrit oluşumunda koruyucu bir rol oynadığını öne sürmektedirler (19,26).

Sigara tüketimi gibi risk faktörleri üzerine pek çok çalışma varken alkol tüketimi üzerine yapılan çalışma sayısı azdır ve oldukça karışıktır. Özellikle Muthuri ve ark. (22) alkolün osteoartrit üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmada alkol tüketiminden ziyade alkol tipinin osteoartrit üzerinde önemli olduğunu bildirmiştir. Yaptıkları çalışmada şarap tüketiminin sadece diz osteoartrisinde, bira tüketiminin ise el ve diz osteoartrisinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Osteoartritin beslenme şekli ile de yakından ilişkili olduğunu belirten Muthuri ve ark. (22) üzüm kabuğu ve üzümden yapılan kırmızı şarapta yer alan antioksidanların kıkırdak degradasyonunu engelleyen etkisi nedeniyle koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.

Osteoartritin yaşam biçimi ve beslenme alışkanlıklarıyla yakından ilişkisi olduğu bilinmekle birlikte genetik kökeni üzerine çalışmalar son zamanlarda ağırlık kazanmıştır. Özellikle *paraoksonaz* (PON) enzim aktivitesinin çevredeki kimyasallar, yaş, yaşam şekli, beslenme, fizyolojik, patolojik gibi çevre şartlarına bağlı olduğu (30,31) ve osteoartritin oluşum ve gelişiminde önemli roller üstlendiğine dair az da olsa bir takım çalışmalar yapılmıştır (8,32).

PON enzimi, 7. kromozomun uzun kolu üzerinde q21-q22 bölgesinde bulunmaktadır ve PON1, PON2 ve PON3 gen ailesinden oluşmaktadır. PON enzim ailesi glikoprotein yapıda kalsiyuma bağlı bir ester hidrolazdır (33-36). Bu enzim ailesi hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip olması nedeniyle önemlidir (36).

Bu aileye mensup PON1 enzimi karaciğerde sentezlenir ve HDL(yüksek yoğunluklu lipit)'ye bağlı olarak kan serumunda bulunur (37-40). Bu enzim 43-45 kDa molekül ağırlığında 354 aminoasit içeren protein yapısındadır (8,36,37). PON1 enzimini kodlayan DNA (deoksiribo nükleik asit) parçası üzerinde yer alan promotor bölgesinde beş (30,37,41-43), kodlanma bölgesinde ise iki (44) polimorfizm görülür. Kodlama bölgesinde görülen polimorfizmin ilki 55. aminoasitte meydana gelir ve 55. aminoasitteki lösinin (L) yerini metionin (M) alır. İkinci polimorfizm olan 192. aminoasitte ise glutaminin (Q) yerini arjinin (R) alır (44-50).

PON1 enziminin hipertansiyon, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalık ile ilişkisine dair fazla sayıda çalışma (32,49, 51-61) olmasına rağmen osteoartritle ilişkisine dair yapılmış çalışma sayısı azdır (8, 32). Bu çalışmada Diz Osteoartriti ile PON1-L55M polimorfizmi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması, çalışma içerisinde ortaya konan bilgilerle, osteoartritin risk faktörleri, belirtileri, tedavisi, osteoartritli hastaların yaşam kalitesinin geliştirilmesine yönelik yapılacak başka çalışmalara da yol göstermesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diz Osteoartriti

Osteoartrit, eklem kıkırdağında harabiyet oluşturan, subkondral kemikte, sinovyal ve yumuşak dokuda patolojik değişiklikler ile anabolik ve katabolik dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan dinamik bir hastalıktır. Genellikle diz eklemlerinde görülmektedir (1-28,32,62). Dizdeki osteoartrit “Diz Osteoartriti” olarak isimlendirilir ve çoğunlukla bu hastalıktan yaşlı insanlar etkilenir. Eklem deformasyonu sonucu oluşan diz osteoartriti, kişilerde zamana bağlı olarak artış eğilimindedir. Hastalarda diz ağrısı, dizde tutukluk, diz eklem açıklığında azalmaya bağlı fiziksel aktivite yetersizliği gelişir ve zamanla artar. Bu fiziksel yetersizlik ve diz ağrıları hastanın yaşam kalitesinde önemli derecede azalmaya neden olur ve zaman içerisinde fonksiyon kayıpları gelişir. (1-3,5-11,13, 15-17, 19-21, 23-28,62).

Sıkça görülen ve önemli derecede morbiditeye sebep olan Diz Osteoartriti ile ilgili yapılan daha önceki çalışmalarda, erişkinlerin yaklaşık %33’ünde, 65 yaş üstü kişilerin ise yaklaşık %90’ında bu hastalığın var olduğu gösterilmiştir (1-5). Aynı zamanda, Tütün ve ark.(3)’larının gerçekleştirdiği çalışmada, özellikle 60 yaş üstü kadınlarda diz osteoartritinin daha sık görüldüğü, osteoartritin en sık yerleştiği yer olarak spinal kord daha sonra ise kalça eklemi olduğu bildirilmiştir. Ortalama yaşam süresinin arttığı günümüzde, görülme sıklığının yüksekliği ve yaşam kalitesini ciddi oranda olumsuz etkilemesi nedeni ile diz osteoartriti toplum sağlığı açısından çok daha önemli bir hale gelmiştir (1,4,5,7,13,15,62).

#### 2.1.1.Histoloji

##### 2.1.1.1.Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı, herhangi hareketli iki kemiğin eklem içerisindeki yüzeylerinde yer almakta ve eklem yüzeylerinin sorunsuz bir şekilde birbirini üzerindeki hareketinden

sorumludur. Kıkırdak kemiğe sıkı bir şekilde yapışıktır. Yerine göre 1 ile 6 mm kalınlığında, bağ doku orjinli bir yapıdır. Temel görevi yük taşımak ve her iki kemik için temas yüzeyi sağlamaktır. Parlak mavi olan kıkırdak ilerleyen yaşlarda sarı ve mat bir görünüm kazanır. Bu doku damar, lenfatik doku ve sinirleri içermez. Erişkin bireylerde beslenme sistemi çift difüzyondur. Sinovyal sıvının dış kısmı daha kanlıdır. Öncelikle sinovyal dokudan sinovyal sıvıya difüzyon gerçekleşir. Daha sonra kıkırdakta bulunan membrandaki porlardan kondrositlere ulaşarak ikinci difüzyon gerçekleşir. Aynı zamanda aralıklı yüklenmenin yaptığı pompalama ve aktif transport sistemi de beslenmede önem taşımaktadır (7,9).

Eklem kıkırdağı, ekstrasellülmatriks ve matriks içi kıkırdak hücrelerinden meydana gelir. Kondrositler, kıkırdak hacminin %1 kadarını oluşturur. Bunun dışında kıkırdağın büyük bölümü hücre dışı matrikslerden oluşmaktadır. Olgun kondrositlerin asıl görevi kıkırdak için makromolekülleri sentezlemektir. Kondrositler kişinin hayatı boyunca eklem matriksi içerisinde makromoleküllerin yapımından ve yıkımından sorumludur. Anabolik ve katabolik olaylarda sitokinlerin etkili olduğu düşünülmeyle birlikte bu olaylar esnasında dengeyi sağlayan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (7). Daha önce yapılan deneysel çalışmalar, hareketsizliğin, proteoglikan katabolizmasının, proteoglikan anabolizmasını aştığını göstermiştir ki bu durum da proteoglikan miktarının ve agregasyonun azalmasına yol açmaktadır (6,9). Farklı görüntüleme yöntemleri ile belirlenen, eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasındaki kollajen matriksinin azalması ve yeniden şekillenmesiyle beraber ortaya çıkan kıkırdak dejenerasyonu osteoartrit ilk belirtisindedir (1,6,7,9-11,20,24,62).

Kıkırdağın % 80'i su, %20'si ise makromoleküllerden oluşur. Bu makromoleküller; kollajen, proteoglikan ve non kollajenöz proteinlerdir. Bu makromoleküller ile birlikte lipidler, kalsiyum tuzları ve non kollajenöz asidik glikoproteinler bulunmaktadır. Kıkırdak kollajenin yaklaşık % 90-95'i tip II kollajendir ve bunlar, kıkırdağın tensil gücünü ve sertliğini sağlayan çapraz fibrilleri oluşturan temel yapı birimidir. Kollajen liflerin arasını ise proteoglikanlar doldurur. Hidrolik permeabiliteyi yani kıkırdağın esnekliğini sağlayan su ve proteoglikanlardır. Bu proteoglikanlarının, kıkırdak içerisinde sıvı akımına karşı dirence sahip olmasından kaynaklanır (1,5,7,9-11).

### **2.1.1.2.Sinovyal Zar**

Damarca zengin olan bu bağ doku, kemiğin eklem içinde bulunur fakat eklem kıkırdağını örtmez. Bununla birlikte, kapsülün arka iç yüzeyi boyunca uzanır. Ayrıca lenfatik damar ve sinirleri de içerir. Rejenerasyon kapasitesi oldukça yüksektir. Çünkü damarca çok zengin bir dokudur. Subsinoviyal tabakadaki zengin damar ağı, sinoviyal kaviteye kan elemanlarının taşınmasını sağlar. Bunun yanı sıra sinoviyal sıvının oluşumu da subsinoviyal tabakadaki zengin damar ağı sayesinde. Sinovyal tabakadaki, sinoviyositler, hiyaluronanın sentezinden ve salınımından sorumludur. Hiyaluronan ise sinovyal sıvının şekillenmesi ve lubrikasyonunda önemlidir (7,62).

### **2.1.1.3.Sinovyal Sıvı**

Sinovyal dokudan süzülerek sinovyal aralığa gelen kan plazması, sinovyal sıvıdır. Sinovyal sıvı, sinovyal dokudan geçerken, sinoviyositlerin salgıladığı molekül ağırlığı yüksek olan glikozaminoglikan olan hiyaluronik asit te sinovyal sıvıya dahil olur. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte ve berraktır. Aynı zamanda, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi oldukça yüksektir. Sinovyal sıvının viskozitesi, hiyaluronik asit içeriğine bağlıdır. Normalde hiyaluronik asit içeriği, sinovyal sıvının ml'sinde 2-4 mg'dır. Bununla beraber, en fazla miktarda bulunduğu diz ekleminde dahi, sinovyal sıvı miktarı 2 ile 4 ml arasındadır (7). Sinovyal sıvının elektrolit içeriği ise plazma sıvısı ile benzerdir.

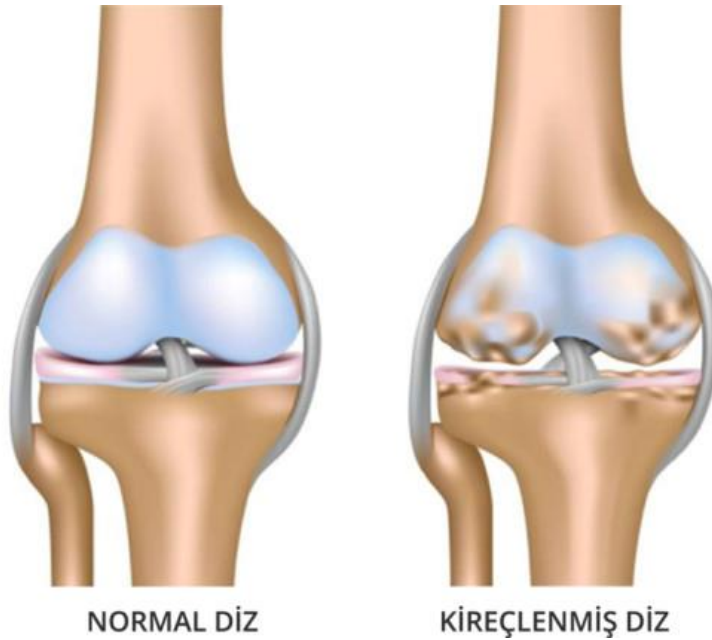
### **2.1.2.Diz Osteoartriti Oluşum Mekanizması**

Osteoartrit, eklemlerde biyomekanik fonksiyon kaybını içeren bir süreçtir (1,4,6,9-11). Bu fonksiyon kaybı, çeşitli sebeplerden dolayı eklem hasarı ile bağıntılıdır. Genel anlamı ile osteoartrit aslında bir kıkırdak hastalığı değil, sinovyal eklemlerde meydana gelen bir organ bozukluğudur. Sinovyal eklemlerde meydana gelen bu bozukluğun sebebi

tam olarak bilinmemekle birlikte farklı eklemlerde farklı şekillerde gelişebilir. Ancak ilerleyen zamanlarda bu farklılıklar aynı sonuca ulaşmaktadır (1) (Şekil 2.1).

Genel olarak eklem kıkırdağındaki fissür oluşumu, ülserasyon, kıkırdak fibrilasyonu ve eklem yüzey katlarının tam kaybı sonucu dejenerasyon oluşur. Bununla birlikte kist, skleroz ve osteofit oluşumu subkondrial kemiklerde görülür. Aslında Osteoartrit, bu dejenerasyona karşı vücudun geliştirmiş olduğu bir kompanse mekanizmasıdır (4).

Osteoartrit temelde kıkırdaklarda erozyon ve aşınmaya ve hatta fibrilasyona yol açan, kollajen ve proteoglikanların parçalanmasıyla meydana gelir. Bu parçalanma zamanla osteoartritin ilerlemesine sebep olur ve klinik olarak gözlenebilen ileri düzey osteoartrit oluşumu gerçekleşir. Patofizyolojik olarak bu degradasyonda lökotrens (LTs), prostoglandin (PGs) ve proenflamatuar sitokinlerden oluşan mediatörler önemli rol üstlenir. Eklem dokuları ve sinovyal sıvıda PGs ve LTs seviyeleri yükselir. Bu durum hem enflamasyona hem de osteoartrit ağrılarına sebep olur. Aynı zamanda proenflamatuar sitokinlerden olan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  uyarımı kıkırdak doku bozulumunda doğrudan ve önemli bir rol oynayan matrix metalloproteinazların üretimini artırır (1,7-10,62). Bunun yanı sıra osteoartritin oluşumu ve gelişiminde cinsiyet, kalp ve damar hastalıkları, diyabet, obezite, sigara, alkol gibi pek çok etmen rol oynamaktadır (1,10-27).



Şekil 2.1 Normal ve Goanartrozlu Diz

### **2.1.3.Diz Osteoartriti Risk Faktörleri**

Osteoartritin oluşumu ve gelişimini etkileyen pek çok risk faktörü mevcuttur. Bunlar üç ana başlıkta toplanabilir. (62). İlk başlık, yaş (23), cinsiyet (3,5,12,16,18,23,28,62), etnisite (62), hormonal durum (5,18,62), genetik faktörler (62), kemik yoğunluğu (9,62), besinsel faktörler (ki özellikle C ve D vitaminleri koruyucudur) (23,62) ve enflamasyonu (10,11,20,25,62-65) içeren sistemik faktörlerdir. İkincisi ise eklemle ilgili lokal faktörlerdir. Bu, önceki hasarlar, kas zayıflığı, eklem deformasyonu veya uyumsuzluğu ve ligament kaybını içerir (1,6,7,10,11,62,65,66). Üçüncü başlığı ise eklem hareketinden kaynaklı dış faktörler oluşturur. Eklemle aşırı yük binmesine sebep olan obezite (3,23,28,62), mesleki faktörler (öğretmenlik, çiftçilik gibi) ve aşırı spor, fiziksel aktiviteleri kapsayan durumlar eklemde ileride osteoartrit gelişimini tetikleyen spesifik eklem yaralanmalarına sebep olur (1,4,6,62,65).

#### **2.1.3.1.Cinsiyet**

Kadın ve erkeklerde osteoartrit üzerine daha önce yapılan çalışmalarda, osteoartritin şiddet düzeyi, insidansı ve prevalansında bazı farklılıklar olduğu bildirilmiştir (3,5,16,18,28).

Malekii-Fischbach ve Jordan (5) bunun östrojen ve diğer cinsiyet steroidlerinden kaynaklandığını ve ilerideki çalışmalara bunun da dahil edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Yaptıkları çalışmada kadınlarda diz, kalça ve el osteoartrit insidansının erkeklere göre daha yüksek olduğunu, menapoz döneminde ise ciddi boyutta arttığını bildirmiştir. Östrojenin kırık yapılarının niteliğini değiştirici bir etkiye sahip olduğunu öne süren başka bir çalışmada ise, 50 yaş üstü kadınların el ve diz osteoartrit prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğu ve bunun osteoartritin cinsiyetler arasındaki farklılıklara delil olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte yine aynı çalışmada kalça osteoartrite yönelik bulguların, bu bulgu ile çeliştiği ifade edilmiştir (12). Bu da aslında her eklemde osteoartrit bakımından cinsiyet farklılığı olmadığını göstermektedir. Yine başka bir çalışmada,



özellikle 50 yaş üstü kadınların erkeklere oranla daha yüksek diz osteoartrit riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada osteoartritli kadınların diz ağrı seviyesinin ve fonksiyon kayıplarının erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16).

Atmaca ve Özkan (28) yaptıkları çalışma sonucu, yaş ve doğum oranının artması ile diz eklemlerinde dejenerasyonun arttığını belirtmiştir. Atmaca ve Özkan (28) bunu çok doğum yapan kadınlarda cinsiyet hormonlarının değişimi ve buna östrojenin kıkırdak üzerindeki etkisi ve yine gebelik döneminde kilo artışı ile gebelik sonrası kilo almaya yatkınlıkla açıklamıştır. Bu etmenlerin kıkırdak dejenerasyonunu hızlandırarak osteoartrit riskini arttırdığını ifade etmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde semptomatik diz osteoartritli hastaların sayısı ve ırk, etnik köken, yaş, cinsiyet ve obezitenin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 45-64 yaş arası, 2007 ve 2008 yılları arasında yaklaşık 6.1 milyon semptomatik diz osteoartritli olduğu, bunun 3.6 milyonunun kadın, 2.5 milyonunun ise erkek olduğu bildirilmiştir. Yine aynı yıl aralığında Amerikan toplumunun %15.6' sını oluşturan 65 yaş ve üstü insanın 6 milyonunun semptomatik diz osteoartrit hastası olduğu ve bunların 3.8 milyonunun kadın olduğu 2.2 milyonunun ise erkek olduğu bildirilmiştir (23). Bu sayılarda göstermektedir ki ileri yaşlarda kadınlar erkeklere göre daha fazla semptomatik diz osteoartrit riski altındadır. Diz osteoartritinde, özellikle postmenopozal dönemde kadınların erkeklere göre daha yüksek risk altında olmasının nedeni olarak, hem cinsiyet steroid konsantrasyonlarının döngüsünde hem de bu steroidlerin, dokulardaki cevapların değişimlerinde meydana gelen değişikliklerin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu değişimler, hem hastalığın proseslerini hem de gelişimini değiştirmektedir (18). Sonuçta bu cinsiyet steroidlerinden yüksek östrojen (5) ve düşük estradiol (18) konsantrasyonları diz osteoartriti bakımından risk faktörüdür. Bu da postmenopozal dönemdeki kadınların erkeklere göre yüksek oranda diz osteoartrit prevalansını açıklamaktadır. Yine bu bakımdan diz osteoartritinin tedavisinde hormon tedavisi önemli bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır.

### **2.1.3.2.Diyabet**

Osteoartrit; ileri yaşlarda görülen, obezite ile yakın ilişkisi olan ve hastalar açısından yüksek maliyete sahip kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Kardiyovasküler

hastalıklar, tip 2 diyabet (T2D), demans gibi hastalıkları kapsayan metabolik sendromun osteoartrit üzerinde bir takım etkileri olduğu bilinmektedir (1,13,14,15,17,27,62). Osteoartrite eşlik eden bu hastalıklardan T2D osteoartrit için bir risk faktörü olup olmadığı şimdilik tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Ancak bir takım metabolik faktörlerin osteoartritin gelişimi üzerinde etkili olduğu ve bununla ilgili çeşitli seviyelerde kanıtların ortaya koyulduğu bildirilmiştir. Bu kanıtlardan ilki, osteoartrit ve obezite arasındaki ilişkiyi kapsayan eklem üzerine binen ağırlıkla ilgilidir. Bu kanıt osteoartritin gelişimindeki mekanik etmenlere dayandırılmaktadır (13,15). Kanıtlardan ikincisi ise metabolik sendrom olarak isimlendirilen ve T2D’inde dahil olduğu hastalık grubunun osteoartriti olanlarda olmayanlara göre daha fazla görülmesidir (13,15,63).

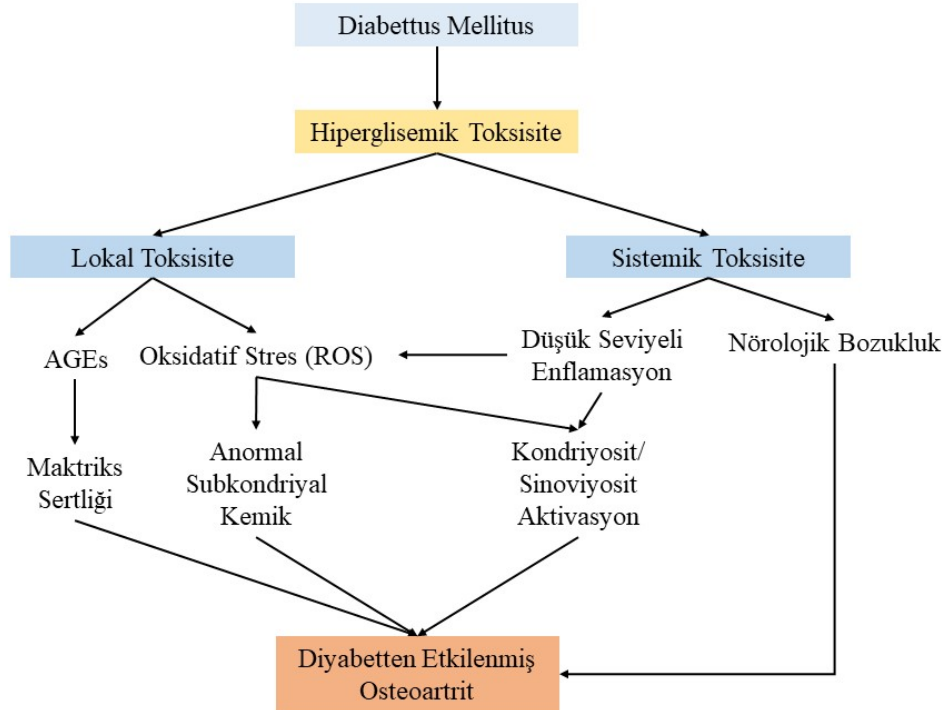
Berenbaum (13), Schett ve ark.(15), T2D ve osteoartrit arasındaki ilişkiyi açıklarken metabolik sendrom üzerinde durmuşlardır. Çünkü, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, yüksek trigliserit, düşük yüksek yoğunluklu lipid (HDL), obezite ve proteinüri gibi rahatsızlıkları içeren metabolik sendrom, osteoartritle sıkı şekilde ilişkilidir. Kondriyositler, kıkırdak matriksinde, T2D’yi yakından ilgilendiren yüksek glikoz seviyelerine oldukça hassastır. Kondriyositler, glikoz kullanım hızını sınırlandıran ilk aşamada yer alan glikoz/polyol transporterlarından glikoz transporter (GLUT)/SLCA2A ailesinin çoklu izoformlarını açığa çıkarırlar. Bunlardan GLUT1 özellikle anabolik ve katabolik uyarıyı düzenlemesi bakımından önemlidir. Bu açıdan hiperglisemi, kondriyositlere, dehidroaskorbat transportunu azaltır. Bu tip II kollejen sentezine karşılık gelmektedir. Yine hiperglisemi, kıkırdak yıkımını arttıran en önemli moleküllerden olan ROS’un üretimini artırır. Aslında normal kondriyositler, kendi hücre içi glikoz konsantrasyonlarını düzenleyebilirken, yüksek glikoz konsantrasyonu etkisindeki osteoartritli kondriyositler, GLUT1’i düzenleyemezler ve bu nedenle de hücre içinde glikoz birikimi ve aşırı ROS üretimi söz konusu olur. Hipergliseminin kondriyositler üzerine bu şekilde olumsuz etkisi, osteoartritin gelişiminde önemlidir (13).

Enzimatik olmayan glikasyon, protein ve lipidlerin oksidasyonu ile oluşan AGEs’ler, damarlar aracılığı ile çeşitli diyabetik organlarda biriktirilir. Bu birikim, özellikle eklemlerde matriks sertliğini artırır ve eklem üzerinde oluşacak mekanik strese dayanıklılığı azaltır. AGEs’lerin zararlı etkilerinden biri de kondriyositler gibi pek çok hücrenin

membran proteinlerine bağlanmasıdır. Bu bağlanma sonucu proenflamatuar ve prodegradatif araçların aşırı miktarda salınımlarına neden olur. Bu durum da farklı sinyalleşme yollarının harekete geçmesine ve hatta kondriyositlerin fenotipik değişimlerine neden olur (13).

Yine diyabetlilerde iki farklı nörolojik sendrom tanımlanmıştır. Bunlardan ilki, charcot nöroartropatidir. Eklem deformasyonu, amputasyon veya sekonder osteoartrit nadir görülür. İkincisi ise sıklıkla otonom nöropati ile bir arada görülen duyuşal polinöropatidir. Bu da osteoartritli hastalarda eklem kaybına ve kas zayıflığına yol açan önemli bir durumdur (13).

Her ne kadar diyabet enflamatuar olmayan bir hastalıksa olsa da, hiperglisemi, düşük sistemik enflamasyona neden olur. Düşük dereceli sistemik enflamasyonunun sürekliliği ise osteoartrit gelişimi ile ilişkilidir (13,15,62) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 : Diyabet ve Osteoartrit Arasındaki İlişki

### 2.1.3.3.Hipertansiyon

Kroner kalp hastalığı ve inmenin en büyük etmenlerinden biri olan hipertansiyon en sık rastlanan dolaşım sistemi hastalığıdır. Aynı zamanda uzun bir süreç olan hipertansiyonu tek başına değerlendirmek yerine diğer bileşenleri ile birlikte değerlendirmek gerekmektedir (29). Hipertansiyon gibi yaşlı insanlar arasında yaygın olan hastalıktan birisi de osteoartrittir. Breedveld (1) yaptığı çalışmada, hipertansiyon gibi eşlikçilerin varlığının osteoartrit riskini arttırdığını beyan etmiştir. Çünkü her iki hastalıkta hemen hemen aynı yaş gruplarında oldukça yaygındır (1,14,29).

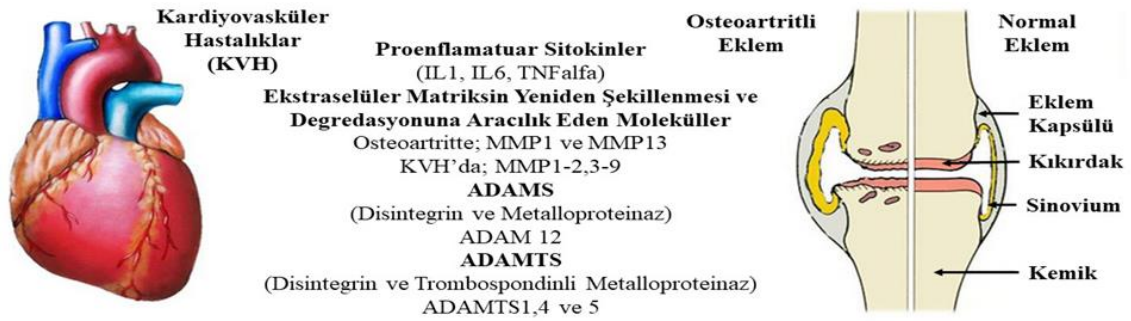
Hipertansiyonun metabolik sendromlar arasında değerlendirilmesinin, osteoartritin gelişiminin anlaşılması açısından önemli olduğu düşünülmektedir (14,17,27). Yoshimura ve ark (14), hipertansiyonu da kapsayan metabolik sendromun, diz osteoartritinin hem oluşumu hem de gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu ve metabolik sendromun önlenmesinin diz osteoartrit oluşumu ve gelişimi açısından riski azaltabileceğini de belirtmiştir. Osteoartriti olmayan insanlarda bile fiziksel aktivite yetersizliği ciddi kardiovasküler olaylar ve buna bağlı mortalitelere neden olabilir iken özellikle diz ve kalça osteoartriti olan kişilerde eklem ağrıları ve diğer semptomlar nedeni ile kısıtlanan hareket hipertansiyon gibi önemli kardiovasküler olayların artışı ile yakından ilişkilidir (17,27).

Osteoartritli kişiler arasında kardiovasküler hastalıklar riskinin yüksek olması ile ilişkili farklı mekanizmalar öne sürülmüştür (27). 1930 osteoartritli, 1628 kontrol grubunu dahil ettikleri ve 8 yıl süreyle takip ettikleri çalışmalarında, Veronese ve ark. (27), hipertansiyonu olmayan diz osteoartritli kişilerin kan damarlarının elastikiyetinde azalmalara yol açan ekstraselüler matriksin patolojik modifikasyona sahip olduklarını tespit ettiler. Sonuçta bu durum hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır. Diz osteoartritli kişilerde gözlenen yüksek hipertansiyon insidansında, diyastolik olandan daha çok sistolik kan basıncı yüksektir. Yüksek sistolik kan basıncı da ekstraselüler matriks değişiminde önem arzeder. Özellikle ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinde görev alan disintegrin ve metalloproteinaz gibi moleküller hipertansiyonun gelişiminde önemli moleküllerdir (21). Sonuçta bu çalışmada (27), başlangıçta hipertansiyonu olmayan osteoartritli kişilerin çoğunda hipertansiyon gelişiminin gözlenmesi bu duruma bir kanıt olarak öne sürülmüştür.

Yine, daha önceki çalışmalarda, osteoartrit ve hipertansiyon arasındaki ilişkiye dair diğer mekanizma ise, osteoartritte görülen düşük seviyeli kronik enflamasyonun, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğudur (10,11,21,27). Osteoartritle hastalarda, ağrının enflamasyon ve diğer osteoartrit özelliklerinin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı (11) ve yine çeşitli enflamatuar mediyatörlerin osteoartriti olmayan kişilere göre daha fazla olduğu bilinmektedir (10). Bu iki bulgu, özellikle düşük ama kronik enflamasyonun, kardiyovasküler hastalıkların riskini ve dolayısıyla osteoartriti de arttırdığına kanıt olarak değerlendirilmektedir. Kollajen gibi proteinlerin yıkımı sonucu oluşan IL1, IL6 ve TNF- $\alpha$  gibi AGEs'ler (1) zamanla kıkırdak dokularında birikir (10). Bu moleküller, kıkırdak fonksiyonlarını inhibe etmekle birlikte aynı zamanda enflamasyonun başlamasına da sebep olur. Bu moleküllerin bir etkisi de kan damarlarının sertleşmesine yol açmasıdır ki kan damarlarının sertliği kan basıncı artışında ve hipertansiyonda önemli rol üstlenir.

Osteoartritte, kardiyovasküler hastalıklar üzerine indirek etkiye sahip olan faktör fiziksel aktivite yetersizliğidir. Özellikle osteoartrit ağrısı nedeni ile hastalar fiziksel aktivitelerden kaçınırlar veya ileri osteoartritte fiziksel aktiviteleri yerine getiremezler (17,21,27). Bu bakımdan yetersiz fiziksel aktivitede bulunan osteoartritle hastalar, diğer depresiflik ve anksiyete, metabolik sendrom, diyabet gibi eşlikçi hastalıklarda olduğu gibi hipertansiyon bakımından da yüksek riske sahiptirler (Şekil 2.3).

Sonuçta, Veronese (27) ve ark.'nın yaptıkları uzun süreli takip çalışmasında, osteoartritle hastaların hipertansiyon geliştirme riskinin %13 daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Yine hipertansiyon tedavisinin osteoartrit oluşumu ve gelişimini yavaşlatması, hipertansiyon ve osteoartrit arasında ilişkiye kanıt olarak sunulmuştur.



**Şekil 2.3:** Hipertansiyon ve Osteoartrit Arasındaki İlişkileri Düzenleyen Moleküller

#### 2.1.3.4.Sigara Kullanımı

Sigara tüketiminin genel anlamda insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri ve yine kardiyovasküler hastalıklardan çeşitli kanser hastalıklarına kadar birçok rahatsızlığa sebep olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte osteoartritli hastalarda sigara tüketiminin osteoartrit üzerine etkileri halen tartışılmaktadır. Sigara tüketiminin, osteoartrit üzerine koruyucu etkileri olduğunu öne süren araştırmalar olduğu gibi (19,26), aslında osteoartrit üzerine etkisinin çok az olması ve osteoartrite eşlik eden diğer hastalıklar (KVH, diyabet, metabolik sendrom gibi) nedeniyle sigara tüketiminin osteoartrit üzerine etkilerinin değişebileceğini öne süren fikirlerde mevcuttur (20,24).

Sigara tüketiminin osteoartrit üzerine etkilerini, kıkırdak kaybı üzerine etkileri, osteoartrite genetik olarak yatkınlık ve sigara tüketimi arasındaki etkileşim, metabolik sendrom ile arasındaki ilişki, hem insülin direnci hem de vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişki ve yine enflamasyon üzerine etkileri olmak üzere beş başlık altında toplanabilir. Nikotin diz eklemlerinde artikular kondriyositlerin çoğalmasını sağlarken aynı zamanda kondriyositlerde, kıkırdağa özgü tip 2 kollojen sentezini de arttırmaktadır. Bu sebeple sigara tüketimi, kıkırdak kaybını önlemektedir (19,26). Leung ve ark. (19) yaptıkları çalışmada, sigarayı bırakan osteoartritli hastalarda, sigaranın osteoartrit üzerine olan etkilerinin zamanla azaldığını göstermişleridir. Yine, muhtemel genetik bir yatkınlık durumunda, sigara tüketiminin kıkırdak üretimi üzerine olumlu etkilerinden dolayı, özellikle diz osteoartritine ait belirtiler daha geç ortaya çıkabilmektedir (24). Bunun yanı sıra metabolik sendrom, osteoartrite eşlik eden önemli bir durumdur ve osteoartritle oldukça yakından ilişkilidir (1,10,14,15,17,21,26,27). Bununla birlikte, Yoshimura ve ark (2012) metabolik sendromun tedavisi ile osteoartrit oluşumu ve gelişiminin azaldığını belirtmiştir. Ancak sigara tüketiminin, metabolik sendrom üzerine olumsuz etkileri olduğu da bilinmektedir. Bu bakımdan sigara tüketiminin osteoartritin oluşum ve gelişimini azaltan etkisine zıt şekilde metabolik sendromun osteoartrit üzerine etkileri tezat teşkil etmektedir. Artan insülin direnci ve VKİ ile osteoartrit arasındaki ilişki metabolik sendromla olan ilişkisi dahilinde değerlendirilmektedir. Diyabet hastalarında yüksek glikoz seviyelerinin, osteoartrit oluşumu ve gelişimi üzerine moleküler düzeyde etkileri var iken (27), obezite ve

VKİ ile osteoartrit oluşumu ve gelişimi arasında ki ilişki daha çok biyomekanik düzeydedir (10,15,24).

Sigara tüketiminin, osteoartrit oluşumuna en önemli etkisi enflamasyon üzerinedir. Proenflamuar sikotinleri düzenleyen C Reaktif Protein (CRP), hepatosit ve adipositlerce üretilen bir proteindir. Zhang ve ark (25) (2016), yaptıkları çalışmada sigara tüketimi ile hassas CRP (hsCRP) arasında pozitif bir ilişki olduğunu, yine yüksek hsCRP seviyelerinin osteoartrit üzerinde koruyucu etkisi olduğunu belirtmiştir. Bu dolaylı ilişki nedeniyle sigara tüketimi, enflamasyonu düzenleyen hsCRP seviyeleri üzerine etkilidir. Yüksek hsCRP seviyeleri ise, osteoartrit semptomlarının azalmasına veya bunların ortaya çıkışına engel olmaktadır. Enflamasyonun osteoartrit üzerine koruyucu ilişkisini bu şekilde açıklamak mümkündür. Bununla birlikte kronik enflamasyonun hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumsuz etkileri vardır (21,27).

Leung ve ark (19), yaptıkları çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere göre tekrarlayan diz osteoartriti bakımından %51 oranında daha az riske sahip olduğunu belirtmiştir. Sigara miktarının ve kullanım süresinin artmasıyla tekrarlayan diz osteoartrit riski azalmaktadır. Bu durum, Leung ve ark. (19)'na sigara tüketiminin tekrarlayan diz osteoartritinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte bu ilişkinin sadece diz osteoartriti bakımından mevcut olduğunu; el, kalça ve spinal osteoartriti bakımından böyle bir ilişki bulunmadığını da belirtmişlerdir. Dube ve ark (24) kronik enflamasyonu tetiklediği ve bu nedenle sigara içenlerin daha fazla eklem sertliği ve eklem ağrısına sahip olduklarını belirterek uzun süreli sigara tüketiminin, diz osteoartriti bakımından bir faydaya sahip olmadığını belirtmiştir. Bunun aksine Leung ve ark. (19) sigara tüketimi durumunda osteoartrit riskinin %15 azaldığını, sigaranın bırakılmasıyla ise bu riskin hiç sigara içmeyenlerle aynı düzeye geldiğini öne sürmüştür. Bununla birlikte Kong ve ark. (26), nikotinin kıkırdak doku üzerindeki etkisi nedeniyle bir miktarda olsa sigara tüketiminin diz eklemlerini koruyucu etkisinden bahsetmiştir. Felson ve Zhang (20) ise sigara tüketiminin VKİ üzerine etkili olduğunu, sigara tüketenlerin düşük VKİ' lere sahip olduğunu belirtmiş olup osteoartritin oluşum ve gelişimine bu şekilde küçük bir katkıda bulunduğunu savunmuştur.. Bunun yanı sıra Felson ve Zhang (20) sigaranın genel

sağlık üzerine etkilerinden dolayı osteoartrit üzerine faydalarının çelişkili olduğunu belirtmiştir.

### **2.1.3.5. Alkol Tüketimi**

Alkol tüketiminin osteoartrit oluşumu ve gelişimi üzerine etkileri oldukça karışıktır ve yine bu konu üzerine çok az çalışma vardır (22,25), Muthuri ve ark. (22) bira ve şarap tüketiminin el veya diz osteoartriti üzerine etkilerini araştırdığı çalışmada, bira tüketiminin el ve diz osteoartrisinde, şarap tüketiminin ise sadece diz osteoartrisinde risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Bira tüketiminin osteoartrit riski ile doğru orantılı olduğunu belirtmiş ve bu mekanizmayı bira tüketimi sonucu kanda ürik asit konsantrasyonlarının artışı ile açıklamıştır. Artan ürik asit konsantrasyonlarının osteoartrit şiddeti ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve bu korelasyonun, diz osteoartritli hastalarda sinovyal IL-1 proteinin seviyeleri ile aynı olduğunu belirtmiştir. Bira tüketimi ile osteoartrit arasında ki pozitif ilişki tüketimin artmasıyla artmaktadır. Alkol tiplerini de değerlendirdikleri bu çalışmada en ilginç sonuç, şarap tüketimi ile osteoartrit arasında olan ilişkidir. Osteoartritin beslenme şekli ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Üzüm kabuğu ve üzümden yapılan kırmızı şarapta polifenol resveratrolerin potansiyel kıkırdak koruyucu aktivitesi olduğuna değinilmiş ve kıkırdak degredasyonu ve eklem hasarlarına karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir. Cin, birendi, viski ve votka gibi alkollü içeceklerle osteoartrit arasında ilişkinin olmadığı ifade edilen bu çalışmada şarap ile osteoartrit arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Zhang ve ark (25) ise yaptıkları çalışmada alkol tüketimi ile osteoartrit arasında bir ilişki olmadığını ancak sigara tüketimi ile ters bir ilişkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Sigara tüketiminin özellikle CRP üzerine etkilerinden dolayı ters yönde osteoartrite etkileri olduğu ancak alkol tüketiminin osteoartrit üzerine etkisi olmadığını bildirmiş ve çalışmalarında alkol çeşitlerini değerlendirmemişlerdir.



## **2.1.4.Diz Osteoartriti Teşhisi**

### **2.1.4.1.Klinik Bulgular**

Osteoartritte en önemli bulgu, akut ya da kronik ağrıdır (66-68). Osteoartritte akut ağrı, çoğunlukla devam eden doku dejenerasyonun bir belirticidir ve hastanın bu uyarıları takibi durumunda, gereken tedaviyi alması ile koruyucu bir etki yapar. Kronik ağrı ise osteoartritin ileri aşamalarında mevcuttur ve hastalığın semptomu olmaktan çok hastalığın kendisidir. Kronik ağrı bu nedenle fonksiyonel olarak koruyucu değildir (66). Ağrılar, A- $\delta$  mekanoreseptörler ve C polimodal reseptörlerinden kaynaklanmaktadır. Kronik ağrı zaman zaman tedaviye dirençlidir. Bu nedenle tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda hastada kronik anksiyete, korku, depresyon, uykusuzluk ve sosyal etkileşim bozukluğu gibi semptomlarla ilişkili olabilmektedir (66,68). Akut dönemdeki ağrıların meydana getirdiği, spinal kordun dorsal kökünde uzun süreli uyarımlar nedeni ile bu ağrılar zamanla kronikleşir (68). Yine diz osteoartritin tanısında, travma, ligament ve yumuşak doku patolojileri, menisküs hasarları, patellofemoral displazi, enflamatuar artrit, septik artrit, kristal artropatiler, pigmente villonodüler sinovit, intermittant hidroartroz, algonöro distrofi, osteonekroz ve yansıyan ağrılar (kalça ağrısı, dolaşım bozuklukları vs) gibi rahatsızlıklara da dikkat edilmelidir (66).

Yine diz ağrısına eşlik eden, 50 yaş üstü olma, 30 dakikanın altında sertlik, krepitus, kemik genişlemesi ve hassaslığı, yangının olmaması, 40 mm/saatin altı Eritrosit Sedimentasyon Oranı (ESR), 1.40' ın altı RF (romatoid faktör) gibi en az beş klinik ve laboratuvar bulgusunun olması, radyolojik olarak osteofitin mevcudiyetinin olması osteoartritin tanısında önemlidir (64).

### **2.1.4.2.Radyolojik Bulgular**

Hastalığın erken dönemlerinde, radyolojik bulgularla osteoartrit tanısı koymak mümkün değildir. Diz ağrısı pek çok nedenle ortaya çıkabilmektedir ve bu dönemde radyolojik sistemler yeteri kadar hassas değildir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

ve Ultrasonografi (USG) ile tespit edilen sinovit ve kemik iliği ödemi osteoartritle ilişkilidir. MRG’de ortaya konan kemik iliği patolojileri yine osteoartritle ilişkilidir (64,66).

### **2.1.5. Diz Osteoartriti Tedavisi**

Osteoartritte tedavi, osteoartritin şiddetine göre değerlendirilmektedir. Osteoartrit başlangıcında tedavi nonfarmakolojiktir ve hastaya, ekzersiz, kilo kontrolü ve uygun ayakkabı giyimi önerilir. Hastanın, osteoartrit hakkında bilgi alması ve yaşam biçimini buna göre düzenlemesi oldukça önemlidir (66,69). Hastalığın şiddeti arttıkça, fizyoterapi ve dizlerin desteklenmesini içeren nonfarmakolojik tedavinin yanı sıra diz ağrılarının giderilmesi açısından parasetamol gibi basit analjezikler verilir.

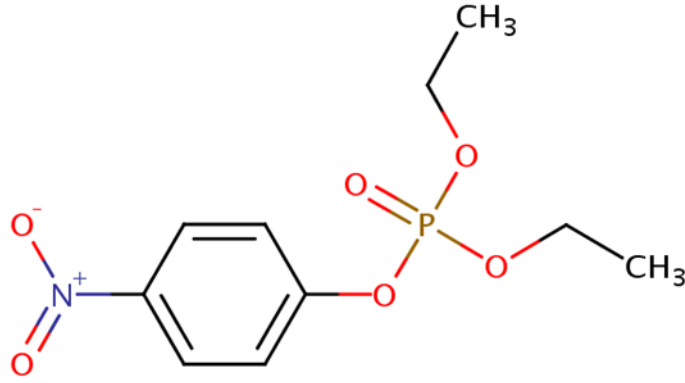
Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilaçlar farmakolojik tedavide önerilen ilaçlardır (69). Hem selektif hem de non selektif tüm NSAİİ’ ler, kardivasküler hastalıklar bakımından risk oluştururlar. Bununla birlikte hafif etkili opioid analjezik ilaçlar alternatif olarak değerlendirilebilir (66). Bunların yanı sıra diz eklemde efüzyon mevcutsa, diz içine steroid enjeksiyonu yine bir tedavi seçeneğidir (69).

Obezitenin şiddeti daha da arttıkça osteotomi ve total eklem protezi ameliyatları kaçınılmazdır ve osteoartritin son aşamasında uygulanmaktadır (66,69).

## **2.2.PON1-L55M Gen Polimorfizmi**

### **2.2.1.Paraoksonaz Enzimi**

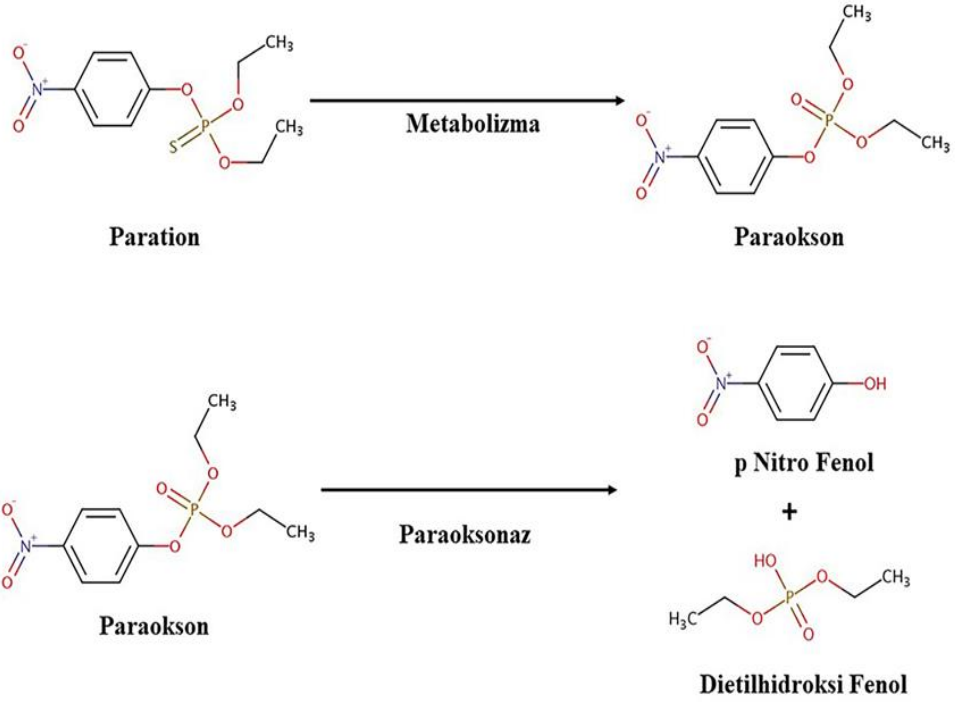
Enzimler, biyokimyasal olayları katalizleyerek reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürürler. Bu açıdan canlı metabolizmalarında çok önemli organik moleküllerdir. İnsan metabolizmaları açısından çok önemli işlevleri olan enzim gruplarından birisi de, PON-55, PON-192 gibi enzimleri bünyesinde bulunduran paraoksonaz gen ailesidir. PON enzim ailesi glikoprotein yapıdadır ve kalsiyuma bağımlı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz enzimi ilk defa 1946 yılında tespit edilmiştir. İnsan metabolizması açısından son derece zehirli olan organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti paraoksonu hidroliz etmektedir. Bu nedenle de paraoksonaz ismini almıştır.



**Şekil 2.4.** Paraoksonun kimyasal yapısı (O,O-ditil-O-p- nitrofenil fosfat)

1953 yılında ise A-esteraz olarak teşhis edilmiş ve p-nitrofenil asetat, propiyonat ve butirat'ı hidroliz ettiği tespit edilmiştir. İlk defa insan serumunda ise, 1961 yılında saptanmıştır. Paraoksanaz, Biyokimya ve Molekuler Biyoloji Uluslararası Nomenklatur Komitesi' nin (IUBMB) enzim isimlendirmesinde, EC 3.1.1.2 ve EC 3.1.8.1 olarak iki farklı numaraya sahiptir. 1990'larda, paraoksonazın, fosforik ve fosfinik asit esterlerini de hidroliz ettiği saptandığından, ikinci numarası olan EC 3.1.8.1 ile tanımlanmıştır (36) (Şekil 2.4).

A grubu Arildialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolaz enzimi olması nedeniyle Paraoksonaz enziminin sistematik adı arildialkilfosfatazdır. Bu enzimin aktivitesinin ölçümünde ilk olarak paraokson süstratı kullanıldığından paraoksonaz ismini almıştır (46). İnsan serumunda, paraoksanı katalizleyebilme yeteneğine sahiptir. Parationun metabolik bir ürünü olan paraoksanın bu enzimle reaksiyonu sonucu, p-nitro fenol ve di etil hidroksi fosfat bileşikleri meydana gelir ki bunlar paraoksana göre organizmalara daha az zararlıdır (70) (şekil 2.5).



Şekil 2.5. Paraoksonaz Enzim Mekanizması

### 2.2.2. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden meydana gelmekte ve 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda yer almaktadır (33-36). PON ve PON ile ilişkili genler, memeliler dışında kümes hayvanları, zebra balığı ve omurgasızlardan *Caenorhabditis elegans*'ta bulunduğu tespit edilmiştir (35). Bu üç gen büyük yapısal özellikler göstermekle birlikte her üçü de aynı evrimsel öncül genin dublikasyonu ile oluştuğunu düşünölmektedir. Memelilerde tür içi değerlendirildiğinde, PON1, PON2 ve PON3 nükleotid düzeyinde %70, amino asit düzeyinde ise %60 benzerliğe sahip iken türler arasında nükleotid düzeyinde % 81-91 ve aminoasit düzeyinde ise %79-90 benzerlik oranına sahiptir (37). Yine Li ve ark (37), çalışmalarında bu benzerliklere rağmen, 4.ekzonda kodlanan 105 aminoasitten, rezidie 3 aminoasitle PON1' in PON2 ve PON3'ten farklılaştığını belirtmişlerdir.

Tespit edildiğinden beri uzun yıllardır pek çok değişik çalışmaya konu olmasına rağmen son yıllarda PON1' in arterioskleroz ile ilişkisi daha çok ilgi çekmiş ve bu konu üzerine çalışmalar artmıştır. PON2 ve PON3 üzerine çalışmalar PON1 kadar değildir ve bunlar hakkında elde edilen veriler daha azdır.

### 2.2.2.1.PON1' in Biyokimyasal Yapısı

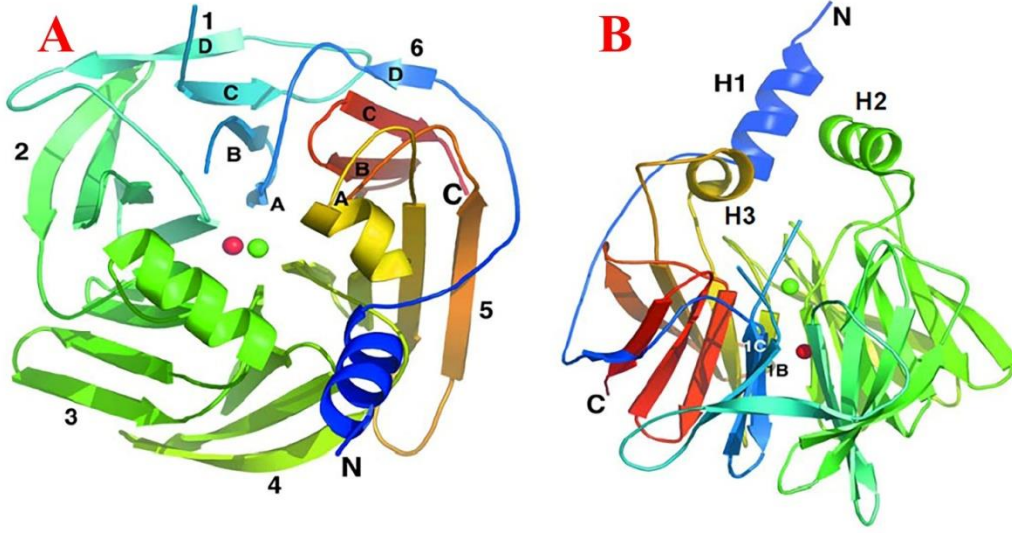
PON1, PON2 ve PON3 gibi, serumda, organofosfatların hidrolizini katalizyelen kalsiyuma bağımlı bir paraoksonaz enzim ailesinin bir üyesi olmakla birlikte, PON2 ve PON3' e göre üzerine daha fazla yoğunlaşmıştır. Pek çok organ ve dokuda yaygın olduğu bilinen PON1, serumda HDL' ye bağlı olarak bulunur. PON1' in kararlılığı ve bağlanma gücü, HDL' yi şekil ve büyüklük bakımından değişime uğratar (37). Bu enzim, 354 aminoasit içeren bir proteindir ve 43 ile 45 kDa molekül ağırlığında sahiptir (36,37). PON1' in izoelektrik noktası 5.1' dir ve üç karbonhidrat zinciri oluşturmaktadır. Bu karbonhidrat zincirler her bir molekül PON1' in toplam ağırlığının %15.8' ini oluştururlar. Aminoasit kısmı ise yüksek miktarda lösin içerir (71). PON1' in yapısında yer alan 3 sistein (Cys) rezidüsünden 284.deki serbest olarak bulunur, 42. ve 352. sistein rezidüleri arasında ise tekli disülfid bağı bulunur. 2000 yılında Azarsız (70) ve yine Mackness' in (36) yaptıkları çalışmalarında PON1 geninin 7. kromozomu uzun kolu üzerinde q21-q22 bölgesinde bulunduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte PON1' in ince yapısı 4 adet zincirden oluşmuş 6 adet  $\beta$ -kırmalı yapıdan meydana gelmiştir. Üç boyutlu son yapısının 42 ve 353. Sistein rezidüleri arasında var olan disülfid bağları ile kazanır (72). Üç boyutlu yapıda  $\beta$ -kırmalı tabakaların merkezinde iki adet  $Ca^{+2}$  iyonları bulunur. Bunlar birbirlerine 7.4A uzaklığındadır. Bu iyonlardan bir tanesi yapısal özellikte olup, bu kalsiyum iyonunun uzaklaştırılması enzim yapısının geri dönüşümsüz olarak bozulmasına neden olur (73). Schaff ve ark (74) yaptıkları çalışmada diğer kalsiyumun ise katalitik etkinliklerde görev aldığına ve bu iyondan 2.2 ile 2.5 Å uzaklıkta beş farklı aminoasit rezidüsü ile etkileşim halinde olduklarını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada bu beş aminoasit rezidüsünün Asn224, Asn270, Asn168, Asp269 ve Glu 53 olduğunu belirtmiş ve yine aynı kalsiyum iyonunun, bir molekül su ve fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmekte olduğunu da ifade

etmiştir. PON1' in yapısı, 6 adet  $\beta$ -kırmalı tabaka ve bunların merkezindeki  $Ca^{+2}$  iyonları bakımından diisopropilfluorofosfataz (DFPase) enzimi ile benzerdir(74). Bu iki enzim arasındaki fark ise PON1' in hem fosfotriesteraz hem de laktonaz aktivitesi göstermesine rağmen DFPaz' ın sadece fosfodiesteraz aktivitesi göstermesidir (75). PON1 aynı zamanda aktif bölgesinde sonlanma noktaları da olan hidrofobik heliks (H2 ve H3) yapıları da sahiptir.

Bu yapılar PON1' in HDL' ye bağlanmasını sağladığı gibi aktif bölgenin korunmasını da sağlarlar. İlk sentezlendiklerinde monomerik bir yapıya sahip olan PON1 eğer HDL' ye bağlanamazsa oligomerizasyon yapabilirler. Deterjanlı invitro ortamlarda deterjan misellerinin H2 ve H3 heliksleri ile bağlanması bu duruma kanıt olarak sunulmuştur (76).

Yine PON1' de dört adet farklı potansiyel N-glikozillenme bölgesi vardır. Bunlardan iki tanesi (ki bunlardan Asn 227 ve Asn 270)  $\beta$ -kırmalı tabakaların merkezinde diğer ikisi olan Asn 253 ve Asn 324, yüzeye bakan bölgede bulunmaktadır. PON1 bahsi geçen bu bölgelerden glikozillenirler. PON1' in yapısında bulunan karbonhidrat moleküllerinin nonspesifik hücre membranlarına bağlanmada veya bağlanma kararlılığında ya da membranda çözünürlüğü arttırmada etkili olabileceği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (52,77). Bununla birlikte PON ailesi enzimlerinin hidrolitik aktiviteleri için glikolizasyonun önemli olmadığı da bildirilmiştir (78,79).

Üstten bakıldığında, 6 bıçaklı  $\beta$  Pervane yapısı görünümündedir (Şekil 2.6.). N ve C terminalleri arasında, her biri 4 tane  $\beta$  şerit içeren (A-D arası) 6 farklı bıçak ve yine pervane bıçaklarının ortasında iki kalsiyum atomu (kırmızı ve yeşil) bulunur (80) Pervane yapısına yandan bakıldığında, pervanenin tepesinde üç sarmal (H1-H3) görülür. Üstteki kalsiyum atomu (yeşil küre), PON1' in aktif alanının anahtar kısmıdır ve üç sarmal, birer adet aktif yüzey kapağı içerir. Yine Sarmal H1 (PON1' in N terminali) ve H2'nin PON1' in HDL' e bağlandığı kısmını oluşturdukları düşünülmektedir (80)



Şekil 2.6. PON1' in üç boyutlu tam yapısı

#### 2.2.2.1. PON1 Sentezlenmesi ve Salgılanması

PON1' in sentezi, karaciğerde gerçekleşmektedir. Bu nedenle serum PON1 seviyesi karaciğer fonksiyonlarınca belirlenir. PON1 aktivitesini ve peptit konsantrasyonunu etkileyen en önemli faktör PON1 geninin kodlanma ve promotor bölgesinde çok sayıda polimorfizme sahip olmasıdır. Bu polimorfizmlerden en önemlisi ise, polimorfizm -107 pozisyonda olandır (41,81). Blatter ve ark (82)'nin çalışmalarında bildirdiği serum PON1 seviyesi ve aktivitesinin bireylerdeki farklılığını yine bu şekilde açıklamak mümkündür.

Karaciğer hücrelerindeki kolesterol dengesi PON1 sentezine etki eden bir diğer önemli faktördür. Yine karaciğer fonksiyonlarını etkileyen herhangi bir hastalık durumu da PON1 sentezini etkilemektedir (38,39,40). Serumda HDL' ye veya karaciğerde mikrozomlara bağlanabilmesi için mutlaka N-terminal hidrofobik bölgesinin sentez sırasında oluşmuş olması gerekmektedir. Bu nedenle, N-terminal hidrofobik bölgesi, salgılanma olaylarında önemli bir role sahip olduğu gibi HDL' ye veya karaciğer mikrozomlarına bağlanmasında da belirleyicidir (83). Deakin (84), yaptıkları çalışmada PON1 geninin tranfer ettikleri hamster ovaryum hücresi ve insan hepatosit hücrelerinde sentezlenen PON1' in hücre zarının dış yüzeylerine bağlandığını göstermiştir. Yine

Sorenson ve ark. (85) ve Oda ve ark. (86) ise PON1' in karaciğerde sentezlendikten sonra, önce mikrozomlara daha sonra ise hücre dış yüzeyine bağlandığını öne sürmüşlerdir. Fosfolipit kompleksi hücre membran dış yüzeyine salınımı ve HDL' ye bağlanmasında önemli bir rol oynar. PON1' in LDL' ye bağlanabilmesi için fosfolipit içerik yeterli değildir (52,84,85).

### **2.2.2.3.PON1 Gen Polimorfizmleri**

PON1 polimorfizmleri kodlanma bölgesi, intronlar ve yine genin promoter bölgesinde görülmektedir. Buralarda 160' dan fazla polimorfizm tespit edilmiştir. Farklı etnik kökenli toplumlara göre değişkenlik göstermekle birlikte PON1'in enzim aktivitesindeki polimorfizm substrata bağlıdır (70). 1973 yılında, ilk defa Von Mallinckrodt ve arkadaşları tarafından PON1 enziminin genetik poliporfizme ve yine enzim aktivitelerinin trimodal dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte 1976 yılında ise PON1' in insanlar arasında düşük, orta ve yüksek enzim aktivitelerine sahip olduğu ve bu sebeple polimorfik bir dağılıma sahip olduğu ortaya konmuştur (87).

#### **2.2.2.3.1.Promotor Bölgesindeki Polimorfizmler**

PON1 enzimini kodlayan DNA parçasının promotor bölgesinde beş ayrı polimorfizm keşfedilmiştir. Bunlar -107/-108 (C/T), -126 (C/G), -160/-162 (A/G), -824/-832 (A/G) ve -907/-909 (C/G) bölgelerindedir (37,41,43).

PON1' in kodlanma bölgesindeki PON1 M/L55 ve Q/R192 polimorfizmlerinden başka promoter bölgesinde de en az beş polimorfizm belirlenmiştir. Bu polimorfizmler -107/-108 (C/T), -126 (C/G), -160/-162 (A/G), -824/-832 (A/G) ve -907/-909 (C/G) bölgelerde bulunmaktadır (42).. Promoter bölgesi polimorfizmlerinin gen ekspresyonu ve enzimlerinin, serum seviyeleri üzerine etkili olduğu bulunmuştur (37,41).

Karaciğer HepG2 hücrelerinde yapılan çalışmalar promotor bölgesinde yer alan GACC polimorfizmlerinin -909, -832, -162, ve -108. pozisyonlarında CGGT dizilimine göre iki kat daha fazla aktif olduğu bulunmuştur (41). En yüksek konsantrasyonlara sahip



ve yine en yüksek miktarda aktivite gösteren polimorfizmler, -107T, -824G ve -907G polimorfizmleridir. Bunlardan -107T polimorfizmi ise bu genin ekspresyonu üzerine baskındır (37,41). Promotor bölgesi içerisinde yapılan araştırmalar göstermiştir ki -108. Noktadaki polimorfizm serum PON1 çeşitliliğinde, -909 ve -832. Bölge polimorfizmleri ise PON1 düzeyindeki farklılıklar üzerinde etkilidir (42,43,84).

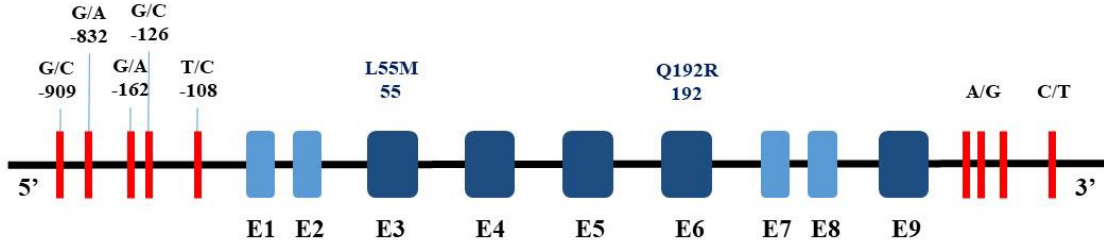
Yapılan çalışmalar sonucu PON1 in promotor polimorfizmleri ile kodlama bölgelerindeki polimorfizmler arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. PON1-192 (Q/R) polimorfizmi enzim aktivitesi bakımından bağımsız hareket etmesine rağmen kardiyovasküler hastalıklara karşı 192R polimorfizmi -108C polimorfizmi ile birlikte en düşük seviyede koruma sağlarlar. Bununla birlikte -108. Bölgedeki polimorfizm serum PON1 seviyesi üzerine etkili olan en önemli polimorfizmdir (42).

#### **2.2.2.3.2.Kodlama Bölgesindeki Polimorfizm**

PON1' in kodlanma bölgesinde, 55. ve 192. amino asitte kendiliğinden iki farklı amino asitin yer değiştirmesi PON1 polimorfizminin moleküler temelini oluşturmaktadır. Bu polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmleridir (44).

##### **2.2.2.3.2.1.PON1 R192Q Polimorfizmi**

Bu polimorfizm, PON1 enzimini kodlayan DNA zincirinin 6. ekzonundaki 192. aminoasiti kodlayan kodonda adenin (A) nükleotidinin yerini timin (T) nükleotidi alır. Böylece nükleotid değişimi nedeni ile 192. aminoasitte glutaminin (Q) yerini arjinin (R) alır gerçekleşir (44,45,47,48,49,50) (şekil 2.7).



**Şekil 2.7.** Paraoksonazın HDL' ye Bağlanması

PON1 Q192R polimorfizmi, PON1-L55M polimorfizminden farklı olarak proteinin sübstrata bağlı aktivitesi üzerine etkilidir (44). 192. aminoasitte glutamin (Q) içeren bireylerin serum paraoksanaz enzim aktiviteleri, arjinin (R) bulunan bireylere göre daha düşüktür. Sonuçta arjinin (R) içeren paraoksanazın enzim aktivitesinin glutamin (Q) içeren paraoksanaz enzim aktivitesinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Paraokson sübstrat olarak değerlendirildiğinde, bu polimorfizmde, A ve B olmak üzere iki alloenzim tanımlanmıştır ki A alloenzimi, glutamin (Q) amino asidi içeren düşük aktiviteli alleli, B alloenzimi ise arjinin (R) içeren yüksek aktiviteli alleli içermektedir (50).

Yapılan çalışmalar sonucu, paraoksonu, PON1' in B alloenzimi daha hızlı hidroliz ederken, diazokson, soman ve sarinden oluşan sübstratları ise PON1' in A alloenziminin daha hızlı hidroliz ettiği tespit edilmiştir (36,48). Bununla birlikte fenilasetat sübstratında ise her iki alloenzim arasında fark tespit edilememiştir (50). Yine, PON1' in Q polimorfizmine sahip enzimin yükseltgenmiş olan HDL-C ve LDL'nin metabolize edilmesinde R polimorfizmine sahip proteine göre daha fazla etkilidir (48). PON1 Q192R polimorfizmi aynı zamanda proteinin serum konsantrasyonu üzerine de etkilidir. Homozigot R bireylerin, homozigot Q bireylere göre daha yüksek serum konsantrasyonlarına sahip olmaları buna kanıt olarak sunulmaktadır (36). Böylece farklı popülasyonlardaki polimorfik dağılımın, bireyler arasında varyasyonlara neden olabileceği ortaya konmuştur (88). Bazı çalışmalar, PON1 polimorfizmlerinin kronik kalp hastalıkları ile hiç bağlantısı olmadığını veya çok az olduğunu bildirmiştir (51). Bununla birlikte, daha önce yapılan çalışmalarda özellikle PON1 Q192R polimorfizminin kronik kalp hastalıkları

ile sıra dışı bir bağlantısının olduğu rapor edilmiştir (44,89,90). Tarçın ve ark. (49) ise 2011 yılında yaptığı derlemede bu çelişkili sonuçlar, PON1 polimorfizminin etnik farklılıklar göstermesine bağlamıştır.

İtalya toplumunda 100 yaşını aşmış kişiler ve gençlerde yapılan çalışmada, 100 yaşını aşanlarda R allel frekansı, genç bireylere göre daha fazla bulunmuştur. Bu da R aleli taşıyan bireylerin uzun yaşama şansının, Q alleli taşıyanlara göre küçük bir farkla da olsa daha fazla olduğunu göstermektedir (91). Bu bilgi PON1 polimorfizminin, bireyin yaşamın süresi hakkında az da olsa belirleyici bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır.

#### **2.2.2.3.2.2.PON1-L55M Polimorfizmi**

Bu polimorfizm 3.ekzonda yer alan ve 55.aminoasitin lösün (L) yerine metiyonin (M) olmasını sağlayan tek nükleotidde meydana gelen bir polimorfik değişimdir. 55.aminoasiti kodlayan kodonda bir nükleotidde, sitozinin (S) yerini guanin (G) alır (44,45,47-50). 55. aminoasitte meydana gelen polimorfizm (PON1-L55M) promotor bölgesindeki polimorfizmlerle bağlantılarından dolayı enzimin serumdaki konsantrasyonu üzerine etkilidir (44,48). PON1-L55M polimorfizmi sübstratla enzim ilişkisini değiştirmemektedir. M alleli taşıyanların düşük mRNA seviyelerine sahip olduğu ve bu nedenle de M aleli taşıyanların enzim aktivitelerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Yüksek serum aktivitelerine sahip L alleli taşıyanlar ise daha stabil olmakla birlikte aynı zamanda proteolize daha dayanıklıdır (92). PON1-L55M polimorfizminin hastalıklarla bağlantısı PON1 Q192R polimorfizmi kadar çalışılmamıştır. Bununla birlikte bu polimorfizmin enzimin serum konsantrasyonu üzerine etkisi nedeni ile önemlidir.

Hegele (51) ve Sinan (52), kalp damar hastalıklarının oluşma riski ile PON1-L55M polimorfizmi arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmüşlerdir. Fakat başka çalışmalarda böyle bir bağlantının var olduğu gösterilememiştir (93-97). Bununla birlikte, 2009 yılında yayınlanan ve 10 yıllık bir süreyi kapsayan çalışmada, PON1 bakımından 55M allelini taşıyanların 55L allelini taşıyanlara göre iskemik kalp hastalıkları ve MI mortalitesi açısından daha fazla riske sahip oldukları gösterilmiştir (53). Bununla birlikte, başka bir

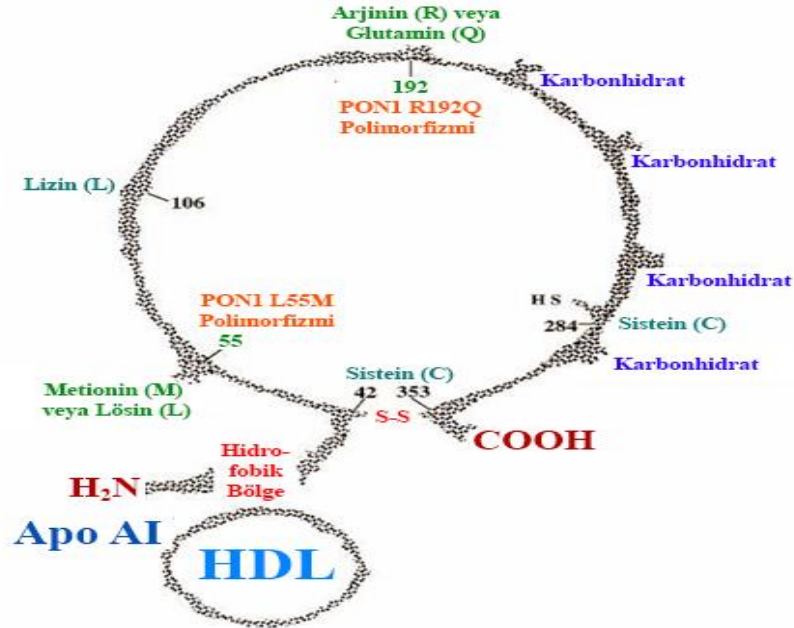
çalışmada ise iskemik şokla, PON1-L55M polimorfizmi arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

### 2.2.3.PON1' in HDL'ye Bağlanması

PON1 ve PON3 karaciğerde sentezlenir ve yine salındığı kanda HDL' ye bağlanır (Şekil 2.9). Periferal hücrelerden kolesterolün taşınmasını sağlayan HDL' ye bağlı PON1 ve PON3 enzimleri, özellikle de PON1, LDL'nin oksidasyonunu önler (98,99).

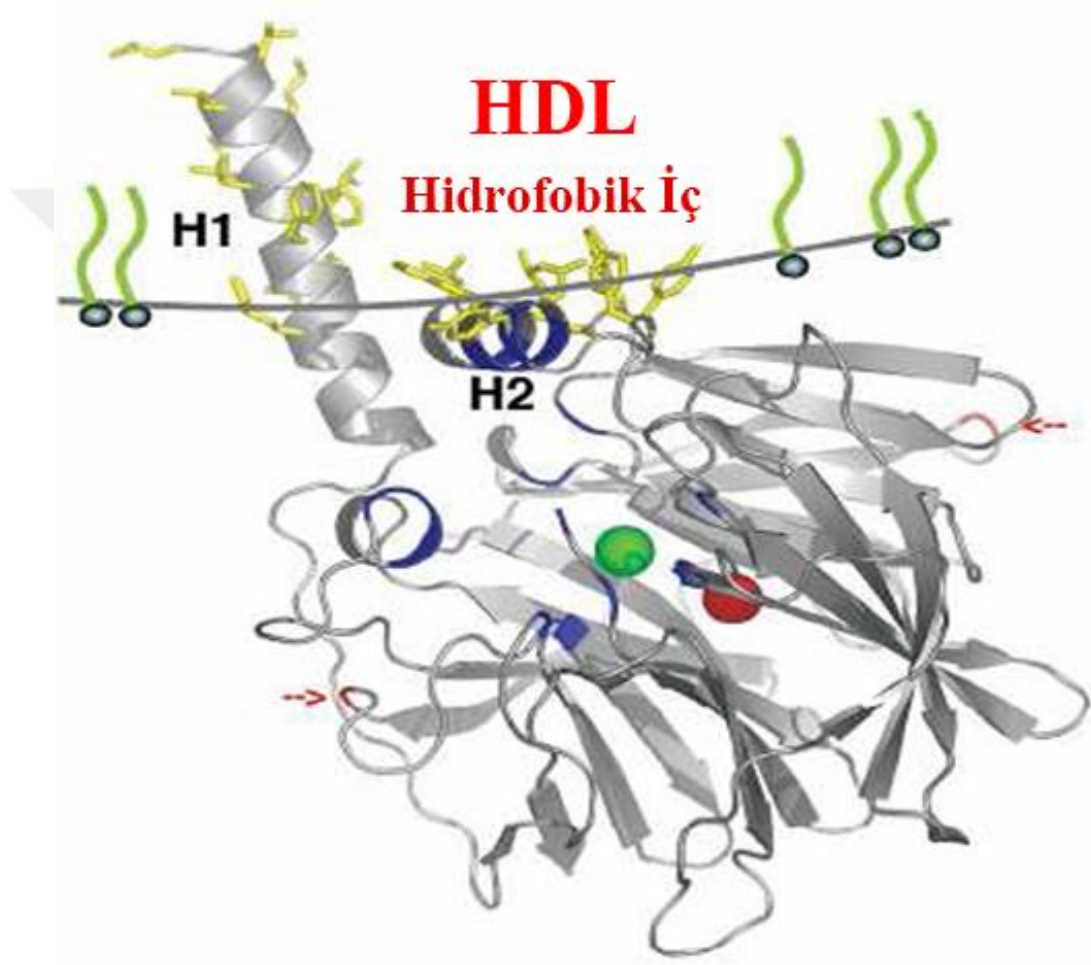
Yapısal olarak, HDL 10 nm çapında bir moleküldür ve hücre membran bileşenlerini (fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri), Apolipoprotein A1' i ve yine aromatik heliks yapıda molekülleri yapılarında bulundurlar (52).

HDL' deki enzimlerden PON1 ilk olarak yapısı aydınlatılan proteindir. PON1, hidrofobik N terminal ucuna sahiptir ve bu uçla sonlanır. PON1' de yer alan hidrofobik H1 ve H2 sarmal yapılar bir araya gelerek HDL' deki membran yapılarına bağlanabilecek potansiyel bağlanma yüzeyi oluşturur. Sarmal yapı barındırdığı, lizin, triptofan ve tirozin yan zincirleri ile HDL yüzeyine girebilmektedir (52) (Şekil2.8).



Şekil 2.8. Paraoksanazın HDL'ye Bağlanması

Kısaca HDL, serumda PON1' in taşıyıcısıdır ve serumdaki konsantrasyonunun göstergesidir. Serum HDL konsantrasyonunun azalması PON1 aktivitesinin de azalması anlamına gelir. PON1' in HDL' ye bağlanması, diyabet gibi HDL' nin azaldığı hastalıklarda önemlidir (92) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Paraoksonazın HDL'ye Bağlanması

#### 2.2.4.PON1' in Fonksiyonel Önemi

Daha önce yapılan bir çalışmada PON1' in ve yine bazı memelilerdeki paraoksonazlarının toksik ajanların (OP) hücresel zararlarına, plazmadaki lipitlerin

oksitlenmesine ve yine bakteri endotoksinlerine karşı koruyucu oldukları bildirilmiştir. Yine bu çalışmada, bunların LDL' nin lipit bileşenlerinin oksidasyonunda oluşan toksik metabolik ürünleri inaktive ettiği de bildirilmiştir (100).

#### **2.2.4.1.Organofosfatlara karşı koruma (Hidrolitik aktivite)**

Arteriosklerozun önlenmesinde, paraoksonaz, organofosfatlara karşı koruma sağlar ki bu paraoksonazın en önemli görevlerinden biridir (70). OP bileşikleri, yaygın olarak, tarımda ürün verimini arttırmada ve veterinerlik ilaçlarının yapımında kullanılan fosforik asit triesterleridir. Ve OP' lar canlılarda, asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederler. Asetilkolinesterazlar, merkezi, somatik ve yine parasempatik sinir sisteminde, asetilkolinleri ve transmitterleri inhibe eden bir enzimdir ki asetilkolinesterazlar, memelilerde ve insanlarda sinir uyarımlarının iletiminde önemli bir görev üstlenmiştir. Paraokson asetilkolinlerin yıkımını engelleyen potent bir inhibitördür ve ardaşık sinir uyarımı ile sinaptik bölgelerde aşırı asetilkolin birikimine neden olur. Memeliler sınıfına dahil canlılarda karaciğerde detoksifikasyona girmeyen bir okson organofosfat, etki edeceği bölgeye ulaşmadan serumda PON1 enzimi yardımı ile hidrolize uğrar. Paraoksonazın inhibisyonu ise OP zehirlenmelerine ve sinir sistemi patolojilerine yol açar.

Organofosfatların yapısında mutlaka bir fosfat grubu vardır. Merkezde bulunan fosfat atomunda oksijen veya sülfürler çift bağ yapıp yapmamasına göre adlandırılırlar (Şekil 2.9). OP' lar sadece fosfat atomuna oksijen ile çift bağlı (P=O) iken yalnızca asetilkolinesterazları inhibe edebilirler. Bununla birlikte, yaygın olarak kullanıldığı insektisitlerde, P=S formunun oksijenli analoglarına dönüştürülmelidirler. Yine OP' ların karbon zincirleri (R1 ve R2 ile gösterilen) alkil veya aril gruplarından oluşur. X ile gösterilen kısım ise genellikle alifatik, aromatik veya heterosiklik yapılar içermektedir. Buna rağmen X ile gösterilen kısım çok fazla değişiklik gösterebilmektedir (101).

Organofosfatlar tarımdaki faydalarının yanı sıra memelilerde özellikle insan hayatını tehdit eden ve yaygın kullanılan toksik kimyasallardır. İnsan vücuduna giren Organofosfatların zararlı etkilerine karşı, Paraoksonaz Enzimi koruyucu bir görev üstlenmiştir. Ki bu organofosfatlar, soman, sarin veya tabun gibi organofosfatlardan oluşan

sinir gazlarını hidroliz ederler (101). İnsan serum paraoksonaz enzimi ayrıca paration, diazinon ve klorpirifos gibi çok sayıda insektisitlerin toksik okson metabolitlerini hidrolizleyebilmektedir (102).

Aynı zamanda, fenilasetat gibi ester substratlarını da hidrolizleyebilmektedir ki, bu özelliği nedeni ile enzim sınıflandırmasında Asteraz Grubunda yer almıştır (103). PON1 aktivitesi düşük olan böceklerin insektisitlere daha hassas olduğu bilinmektedir. Kuşlar ise organofosfat zehirlenmesi bakımından, memelilere göre daha fazla hassastırlar. Bunun sebebi kuşlarda serum PON1 enziminin yokluğuna bağlanmaktadır. Yine balıklar ve sürüngenlerde PON1 serum aktivitesinin olmaması, bu canlıları da kuşlar gibi organofosfat zehirlenmelerinde daha hassas kılan sebeptir (46). Organofosfatlara karşı koruma sadece PON1 enziminin kan ve dokudaki aktiviteleri ile yapılmaz. Bunun yanı sıra, izoenzimlerde organofosfata karşı koruma sağlar. Örneğin B tipinin (R izozim) paraoksonu hidroliz etmede A tipinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu bakımdan PON1 enzim koruyucu görevi değerlendirilirken PON1' in tipi de değerlendirilmelidir (70).

#### **2.2.4.2. Bakteriyel endotoksinlere karşı koruma (Lipopolisakkarid inaktivasyonu)**

İnsan serumunda, bakteriyel kaynaklı lipopolisakkaritleri inaktive eden ve böylece toksisiteyi önleyen proteinin, HDL' ye bağlı olan PON1 proteini olduğu saptanmıştır. PON1, bakteriyel lipopolisakkaritin, lipid A molekülünde yer alan 4' fosfat grubu üzerinde fosfataz etkisine sahiptir. PON1' in peroksidaz aktivitesi olduğu düşünülmektedir ki, PON1 lizozomal pH' ta aktive olmaktadır. Gram (-) bakteriyel enfeksiyonlar sırasında endotoksemi gelişimine karşı HDL' nin (HDL PON1 kompleksi) koruyucu olduğu bilinmektedir. Temelde PON1 makrofajların yüzeyindeki özgül bağlayıcı protein olan CD14' le bakteri kökenli lipopolisakkaritin etkileşimini önler ki aksi durumda TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını başlatır. Bu sitokinler ise enflamasyonla ilgilidirler (70). Yapılan bir çalışmada, lipopolisakkarit enjeksiyonundan iki saat önce saflaştırılmış PON1 verilen farelerin %60' ının, lipopolisakkarit enjeksiyonundan iki saat sonra saf PON1 verilen farelerin ise %30' unun hayatta kaldığı görülmüştür. Buna karşılık hiç PON1

verilmeyen farelerin tamamının ölmesi, PON1' in bakteriyel lipopolisakkaritlerin toksisitesini önlediğini göstermektedir (102).

#### **2.2.4.3.LDL oksidasyonunun önlenmesi (Oksidatif veya peroksidatif aktivite)**

PON1 yine bakteriyel lipopolisakkaritlerin toksisitesinde olduğu gibi, LDL' nin oksidasyonunda da önemli görevler üstlenmiştir. Bu bakımdan HDL hem antioksidan hem de antienflamatuar özelliklere sahiptir ve LDL' nin oksidasyonu ile arteriosklerozisi geciktirmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu paraoksonazın laktonaz aktivitesine de sahip olduğunu ve arterioskleroziste, koruyuculuk etkisini bu aktivite özellikleri ile saptadığı belirlenmiştir ve paraoksonaz, 4 atom ile 7 atoma kadar değişik sayılarda halkaya sahip yaklaşık 30 çeşit laktonu hidrolizleyebilmektedir (104,105).

#### **2.2.5.PON1 ve Çevresel Faktörler**

PON1 aktivitesinin çevredeki kimyasallar, yaş, yaşam şekli, beslenme, fizyolojik ve patolojik gibi çevre şartlarına bağlı olduğu bilinmektedir. Yaşlı kişilerde, PON1 aktivitesinin HDL oksidasyonundan gençlere göre daha çok etkilendiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (31). Yine başka bir çalışmada ise PON1 aktivitesinin yaşla birlikte azalmasında, PON1 R192Q polimorfizminin etkili olduğu bildirilmiştir (30).

Lipid oksidasyon ürünlerince zengin beslenmenin, serum PON1 aktivitesi ve LDL oksidasyon miktarını değiştirip değiştirmeyeceği tartışmalı olmakla birlikte, Sutherland ve arkadaşları (106) yaptıkları çalışmada, doymuş yağ bakımından zengin olan diyetin, tokluk serum PON1' in arilesteraz aktivitesini azalttığını, doymamış yağlarca zengin beslenme şeklinin ise PON1' in arilesteraz aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Başka bir çalışmada ise sigara kullananlarda, sigara kullanmayanlara göre PON1 konsantrasyon ve aktivitesinin düşük olduğu da gösterilmiştir (56). Yine Van der Gaag ve arkadaşları (1999) yaptıkları çalışma ile koroner arter hastalıkları bakımından düşük riskli olan sağlıklı bireylerin ılımlı düzeyde alkol alımının PON1 aktivitesine olumlu yönde etkide bulunduğunu ortaya koymuşlardır (107). Gebelik gibi durumlarda ise PON1 aktivitesinin azalma eğilimine sahip olduğu gözlemlenmiştir.



## **2.2.6.PON1 ve Hastalıklarla İlişkisi**

### **2.2.6.1. Diz Osteoartriti ile ilişkisi**

PON1 enziminin Osteoartritle ilişkisine dair birkaç çalışma vardır (8, 12). Soran ve ark (8) yaptıkları çalışmada diz osteoartritli hastalarda serum lipit parametreleri ile serum paraoksanaz ve arilesteraz aktiviteleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu amaçla yaptıkları çalışmada diz osteoartritli hastalarda HDL-C, -SH, PON ve arilesteraz aktivitelerinin kontrol gruplarına göre önemli derecede düşük olduğunu bulmuştur. Ve yine bu hastalarda LOOH ve LDL nin önemli derecede yüksek olduğunu da bildirmişlerdir. PON1 ve arilesteraz aktivitelerinin düşük olması nedeniyle diz osteoartritli hastalarda lipit peroksidasyonuna duyarlılık artmakta ve hastalarda arterioskleroz gelişimi görülmektedir. Yine osteoartritin gelişiminde enflamasyonu arttıran lipit peroksidasyon ürünlerinin yetersiz enzim aktivitesi nedeniyle ortamda birikmesi, diz osteoartriti ve arteriosklerozun gelişiminde önemli rol oynadığını da belirtmiştir (8).

Ertürk ve ark (32) yaptıkları çalışma sonucu ox LDL' nin PON1' le arasında ters bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı zamanda diz osteoartritin şiddetiyle de pozitif yönde ilişkisi olduğunu öne süren Ertürk ve ark (32) bunu ox LDL' nin osteoartrit gelişiminde yer alan kırıkta dejenerasyonunda önemli roller üstlenmesine bağlamıştır. Bu bakımdan artan ox LDL seviyelerinin osteoartrit şiddetinin değerlendirilmesinde bir biyomarker olarak kullanılabileceğini de bildirmiştir. Yine osteoartrit gelişiminde önemli olan ox LDL' nin arterioskleroz gelişiminde de yer almasından dolayı kardiyovasküler hastalıklar açısından da önemli olduğunu belirtmiştir. (32).

### **2.2.6.2.Diğer Hastalıklar ile İlişkisi**

Kardiyovasküler hastalıklarla PON1 arasındaki ilişkiler tartışmalı da olsa son zamanlarda, PON1' in kardiyovasküler hastalıkların oluşum ve gelişiminde önemli roller üstlenen arteriosklerozda yer aldığı, azalan serum PON1 seviyelerinin arterioskleroz

gelişimini arttırdığı son çalışmalarla gösterilmiştir (49,51-53). PON1' in ROS metabolizmasının rolleri nedeniyle arterioskleroza (32) ve yine kıkırdak dejenerasyonuna neden olduğu da bilinmektedir.

Yapısal olarak, HDL' ye bağlı olan PON1' in, kalp damar hastalıklarının yanı sıra başka hastalıklarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir (56).

Azizi ve ark.(54), yaptıkları çalışmada tiroid bozukluklarının lipid seviyelerinde önemli değişiklikler meydana getirdiğini ve bu nedenle hem hipertiroidi hem de hipotiroidi de PON1 enzim aktivitelerinde önemli azalışlar meydana geldiğini ortaya koymuştur.

Paraoksanaz enzim aktivitesi ile ilişkisi olduğu düşünülen önemli hastalıklardan birisi de Diabetes Mellitus (DM)' dur (55,56). Hipergliseminin oksidatif stres ve arteriosklerozda önemli olduğu bilgisi kapsamında, PON1'in DM gelişimi ve ilerlemesinde de roller üstlendiği söylenebilir. Tip1 diyabetik grupla yapılan bir çalışmada endotel fonksiyonu ile paraoksanaz aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. James ve ark (56) tip 2 diyabetli (T2D) hastalarda, koroner kalp hastalıkları (KKH) bakımından PON1' in T107C promotör polimorfizmini araştırdığı çalışmada, DM, hiperkolestolemi, böbrek yetmezliği gibi KKH ile ilişkisi olduğu bilinen hastalıklarda PON1' in düşük serum aktivitelerine sahip olduğunu ve bunun polimorfizmden bağımsız olduğunu bildirmiştir (56).

Nöral dejenerasyon sonucu oluşan Alzheimer hastalığında, dejenerasyon lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar etkisi ile meydana geldiğinden ve yine arterioskleroz ile ilişkisi bilindiğinden PON1 polimorfizmi ile arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu konu üzerine Paragh ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (108). Bununla birlikte, Helbecque ve arkadaşlarının (109) yaptıkları bir çalışmada ise kontrol gruplarına göre Alzheimer hastalarında, Gln192 ve T107 alellerini içeren kişilerde paraoksanaz seviyesinin ve dolayısı ile PON1 aktivitesinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Finlandiya popülasyonunda, Marchesani ve ark.(58) yaptıkları bir çalışmada PON1102V polimorfizminin prostat kanseri riski açısından önemli olduğunu bildirmiştir. Non-Hodgkin Lenfoma ile PON arasında pozitif yönde korelasyon olduğu, özellikle PON1-192R polimorfizminin kontrol gruplarına göre oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir (59,60).

Hemodiyaliz hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada, paraoksanaz ve arilesteraz aktivitelerinde, kontrol gruplarına göre istatistiksel açıdan önemli derecede azalma olduğu bulunmuştur (61).

Dejeneratif artrit hastalarında, serum paraoksanaz aktivitesinde kontrol gruplarına göre önemli azalma meydana geldiği bildirilmiştir (52).



### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1.Seçilen Örneklerin Tanımı**

Bu çalışmamız için, Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan, 37068608-6100-15-1112 sayılı ve 10.09.2015 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubu (n=53), Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan, Röntgen ve MR (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile kesin tanısı konulmuş 60 yaş üstü diz osteoartritli hastalardan, kontrol grubu (n=55) ise rastgele seçilmiş sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Klinik olarak değerlendirilmesi yapılan hasta ve kontrol grubunda yer alan her bireyden EDTA' lı tüplere 5 ml' lik kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri, daha sonra yapılacak olan laboratuvar analiz işlemleri için +4°C' de saklanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarından alınmış olan kan örneklerinden izole edilen DNA materyalleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın deneysel aşamaları Yeditepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Moleküler Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütülmüştür.

#### **3.2.Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler**

##### **3.2.1.Kullanılan Cihazlar**

DNA İzolasyon Robotu (iPrep™ Purification Instrument, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc), Spektrofotometre (NanoDrop 2000, Thermo Scientific Inc), PZR Cihazı (2720 Thermal Cycler, Applied Biosystems), Yatay Jel Elektrofrez Tankı ve Elektrofrez Güç Kaynağı (CS-300V, Cleaver Scientific), Hassas Terazi (Shimadzu, AUX220 Analytical Balance), Vortex (V-1 plus Biosan), +4 Buzdolabı (Haier), -20 Soğutucu (Haier), Mikrodalga Fırın (MD574, Arçelik), Ultra Saf Su Cihazı (Pure lab Option Q, Elga), Pipet Takımı (Thermo Fisher Scientific Inc), Mini Santrifüj (Wealtec e-centrifuge), Otoklav (HIRAYAMA, HICLAVE Autoclave HV85).

### 3.2.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz (Prona Basica LE Agarose), Etidyum Bromür Solüsyonu 10 ml (10 mg/ml, İnvitrogen), 50X Tris- Asetat-EDTA Buffer (Lonza AccuGENE 50X TAE Buffer), Primer Dizileri, 50 bp DNA Ladder (New England Biolabs), Yükleme Tamponu (Thermo Scientific, DNA Gel Loading Dye (6X)), dNTP Set (GeneON, set of 4 dNTP' s 4x0,2 ml 100 mM each), Taq DNA Polimeraz (BIORON DFS-Taq DNA Polymerase, 500 units), NlaIII Enzimi ( New England Biolabs).

### 3.3.Çalışmada Kullanılan Yöntemler

#### 3.3.1.Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından 5 ml' lik EDTA' lı tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri +4°C'de muhafaza edilmiştir. DNA izolasyonu amacı ile iPrep kandan genomik DNA izolasyon kiti (*iPrep™ PureLink™ gDNA Blood Kit*) kullanılarak, iPrep DNA izolasyon robotunda (iPrep™ Purification Instrument, İnvitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc) DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. iPrep™ İzolasyon Cihazı ChargeSwitch® Teknolojisine (CST®) göre çalışmakta olup, bu teknoloji ortamdaki tamponun pH' ı üzerinden değiştirilebilir yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlı bir DNA izolasyon yöntemidir. Yaklaşık 45 dakika süren işlem sonucunda 150 µl saflaştırılarak sulandırılmış DNA örnekleri ependorflara alınmış ve PZR işlemi gerçekleştirilene kadar +4°C' de muhafaza edilmiştir.

#### 3.3.2. DNA Saflık Ölçümü

İzole edilen DNA örneklerinin kalitelerinin ve konsantrasyonlarının belirlenmesi için, Spektrofotometre (NanoDrop 2000, Thermo Scientific Inc. MA, USA) cihazı kullanılmıştır. 260 nm dalga boyunda çift iplikli DNA içeriğinin (50µg/ml) 1 optik dansite (OD) olduğu kabul edilmektedir. 260 nm' deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanmıştır(110).

DNA Konsantrasyonu: OD260 X 50 µg/ml X Sulandırma oranı

OD260/OD280 oranı kullanılarak DNA örneklerinin saflıkları belirlenmiştir. Bu oranın 1,7 ile 1,9 arasında olduğu örnekler yeterince iyi saflıkta olduğu kabul edilmiştir. 1,7'den küçük değerde olan DNA örneklerinin fenol veya proteince kontamine olduğu ve 2'den büyük orana sahip DNA örneklerinin ise RNA tarafından kontamine olduğu kabul edilmektedir.

### **3.3.3.PON1 L55M Gen Polimorfizminin PZR-RFLP Yöntemi İle Saptanması**

#### **3.3.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyon (PZR) Yöntemi**

PON1 L55M gen bölgesinin çoğaltılması amacı ile kullanılan primerlerin nükleotid dizisi aşağıdaki şekildedir.

PON1 L55M-F: 5'- CACGCTAACCCAAATACATCTC-3'

PON1 L55M-R: 5'- GAAGAGTCAGTATACCCCCAG-3'

DNA örneklerinde PON1 L55M gen lokusuna ait alleller PZR ile çoğaltılmıştır. Thermal Cycler' da amplifikasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. PON1 L55M gen bölgesi, optimize edilmiş PZR protokolü (Tablo 3.1) ve PZR şartları (Tablo 3.2) ile amplifiye edilmiştir.

**Tablo 3.1.** PON1-L55M Polimorfizmi PZR Protokolü

<b>Malzemeler</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>Örnek Başına Kullanılan Hacim</b>
<b>Incomplete Buffer</b> <b>Free MgCl<sub>2</sub></b>	10X	2,5 µl
<b>dNTP</b>	10 mM ( her bir nükleotidden )	0,5 µl
<b>Forward Primer</b>	10 pmol	0,2 µl
<b>Reverse Primer</b>	10 pmol	0,2 µl
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	100 mM	1 µl
<b>DFS-Taq DNA polimeraz</b>	5U/µl	0,25 µl
<b>DNA</b>	100-150 ng	3 µl
<b>Steril Distile Su</b>		17,35 µl
<b>TOPLAM</b>		25 µl

**Tablo 3.2.** PON1-L55M polimorfizmi için uygulanan PZR koşulları

<b>Reaksiyon Aşaması</b>	<b>Sıcaklık °C</b>	<b>Süre</b>	<b>Döngü Sayısı</b>
İlk Denatürasyon	94 °C	2 dakika	1 döngü
Denatürasyon	94 °C	10 saniye	35 döngü
Primer Bağlanması (Annealing)	60 °C	30 saniye	
Uzama (Extension)	72 °C	1 dakika	
Son Uzama (Final Extension)	72 °C	5 dakika	1 döngü

### 3.3.3.2. Agaroz Jel Elektrofözezi Yöntemi

#### 3.3.3.2.1.% 2' lik Agaroz Jel Hazırlanması

200 ml hacminde 1XTBE tamponu içerisinde 4 gr agaroz süspanse edildi. Hazırlanan agaroz ve TBE karışımı mikrodalga fırında kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarılan karışım uygun ısıya gelince içerisinde 1 µl etidyum bromür eklendi.

#### 3.3.3.2.2.PZR Ürünlerinin Agaroz Jelde Yürütülmesi

%2' lik Agaroz jel hazırlandıktan sonra 1XTBE tamponu içeren yatay elektroforez tankına yerleştirildi Agaroz jelin üzerini 2 veya 3 ml geçecek şekilde tekrardan 1XTAE tamponu ilave edildi. Hasta ve kontrol gruplarına ait 6 µl pzs ürünü ile 1 µl yükleme tamponu pipetleme ile karıştırıldı ve örnekler sırası ile agaroz jeldeki kuyucuklara yüklendi. PZR ürünleri 50 bç' lık DNA marker ile yürütüldü. Yükleme sonrasında 120 Voltta 35 dakika yürütüldü. İşlem sonrasında jel UV absorpsiyon cihazında gözlemlendi.

#### 3.3.3.3. PON1-L55M Gen Bölgesinin RFLP Yöntemi ile Polimorfizm Analizi

PON1-L55M polimorfizminin belirlenebilmesi amacı ile NlaIII restriksiyon enzimi kullanılmıştır. Restriksiyon enzim kesimi reaksiyonu için kullanılan kimyasallar Tablo 3.3' de ve inkübasyon koşullar Tablo 3.4'de verilmiştir.

**Tablo 3.3.** Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonunun İçeriği

<b>NlaIII Enzimi için Kesim Protokolü</b>	
<b>Kimyasallar</b>	<b>Miktar</b>
<b>PZR Ürünü</b>	10 µl
<b>Steril Distile Su</b>	2,5 µl
<b>10X Buffer</b>	2 µl
<b>Enzim</b>	0,5 µl



**Tablo 3.4.** PON1-L55M Polimorfizmi İçin Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyonlarının Koşulları.

<b>Kullanılan Restriksiyon Enzimi</b>	<b>Enzimin tanıdığı dizi ve kesim yeri</b>	<b>İnkübasyon süresi</b>	<b>İnkübasyon süresi</b>
NlaIII	5' ... C A T G □ ...3' 3' ... □ G T A C ...5'	1 saat	37°C

NlaIII enziminin kesim ürünlerinin kontrolü için %2' lik agaroz jel kullanılmıştır. Agaroz Jel üzerindeki kuyucuklara 6 µl PZR ürünü ve 1 µl yükleme tamponu içeren karışım eklenmiş ve jelde yürütülmüştür. Restriksiyon ürünleri 50 bç'lik DNA marker ile yürütülmüş olup hasta ve kontrol gruplarının analizi, UV absorpsiyon cihazı kullanılarak yapılmıştır.

NlaIII enzimi ile kesim yapılmadan önce elde edilen PZR ürünlerinin bant büyüklüğü (PON1-L55M ► 170 bç) belirlenmiştir. NlaIII enzimi ile kesim sonrasında; 170 bç, 126 bç ve 44 bç büyüklüğünde bantlar görülmüştür. LL (homozigot doğal) genotip için 170 bç'lik bantlar, LM (heterozigot mutant) genotip için 170 bç, 126 bç ve 44 bç' lik bantlar, MM (homozigot mutant) genotip için 126 bç ve 44 bç' lik bantlar gözlemlenmiştir.

### 3.4.İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22 paket programı yardımı ile Student t-test, Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact testleri kullanılarak yapılmış ve İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Çalışmaya Dahil Edilen Örnek ve Kontrollerle İlgili Bulgular

Çalışmamızda iki grup oluşturulmuştur. Bunlardan ilki olan hasta grubunda 53 kişi (Grup 1), ikinci grup kontrol grubunda (Grup 2) ise 55 kişiden kan örnekleri ve demografik bilgileri alındı (Tablo 4.1).

Röntgen ve MRG ile kesin tanısı konulmuş, 60 yaş üstü diz osteoartritli hastalardan oluşan Grup 1 için ortalama yaş  $68,15 \pm 7,56$  idi. Diz ostartriti tanısı için Kellgren-Lawrence (K-L) sınıflama yöntemi kullanılmış ve buna göre hasta grubunda yer alan tüm bireyler K-L grade 4 olarak tespit edildi. Bu grupta yer alan 53 hastanın 29 (%54,7)' unda, her iki dizde (bilateral), 24 (%45,3)' ünde tek dizde osteoartrit tespit edildi. Bununla birlikte tüm osteoartrit tespit edilen hastaların % 32,1 (n=17)'inde osteoartrit sağ dizde iken % 13,2 (n=7)'sinde ise osteoartrit sol dizde yer almaktaydı. Grup 2' deki hastalar ise röntgen ve MRG ile dizlerinde osteoartrit olmayan hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Ortalama yaş bu grupta  $66,78 \pm 9,88$  idi (Tablo 4.1).

Yapılan istatistiksel analiz sonucu osteoartrit ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1).

### 4.2.Risk Faktörlerine Ait Bulgular

Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Gruplar arası farklılık ileri Ki-kare testi ( $\chi^2$ ), ikili bağımsız örneklem Student t-testi ile incelenmiştir.

#### 4.2.1.Cinsiyet ile İlgili Bulgular

Grup 2'de yer alan 11 (%20) kişi kadın, 44 (%80) kişi ise erkekti. Grup 1' de ise 11 (% 20,8) kişi kadın, 42 (%79,2) kişi ise erkekti. Risk faktörü olarak değerlendirilen cinsiyet ile osteoartrit arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular (n=örnek sayısı,  $\bar{X} \pm SD$  (Ortalama  $\pm$ Standart Sapma)

Grup		Kontrol Grubu (n= 55)	Hasta Grubu (n= 53)	p değeri
Yaş ( Yıl)		66,78 $\pm$ 9,88	68,15 $\pm$ 7,56	0,422
Cinsiyet	Kadın/ Erkek	11/44 %20/%80	11/42 %20,8/%79,2	0,922
Hipertansiyon	Var	%10,9 (n= 6)	%45,3 (n= 24)	$\chi^2$ : 15,897 <sup>a</sup> <0,001* OD: 6,759 %95 CI 2,473-18,474
	Yok	%89,1 (n= 49)	%54,7 (n= 29)	
Diyabet	Var	%1,8 (n= 1)	%39,6 (n=21)	$\chi^2$ :23,781 <sup>a</sup> <0,001* OD:35,438 %95 CI 4,548-276,153
	Yok	%98,2 (n= 54)	%60,4 (n= 32)	
Sigara	Kullanan	%23,6 (n= 13)	%22,6 (n= 12)	$\chi^2$ : 0,015 <sup>a</sup> p= 0,902 OD:0,946 %95 CI 0,386-2,314
	Kullanmayan	%76,4 (n= 42)	%77,4 (n= 41)	
Alkol	Kullanan	%10,9 (n= 6)	%5,7 (n=3)	$\chi^2$ :0,973 <sup>a</sup> p= 0,324 OD:0,490 %95 CI 0,116-2,070
	Kullanmayan	% 89,1 (n= 49)	%94,7 (n= 50)	
Taraf	Sağ Sol Bilateral		% 32,1 (n=17) % 13,2 (n=7) %54,7 (n=29)	
Kellgren- Lawrence Grade	Grade 4		%100 (n= 53)	

#### 4.2.2.Hipertansiyon ile İlgili Bulgular

Önemli metabolik sendrom hastalıklarından biri olan ve arterioskleroza bağlı gelişen kardiovasküler bir hastalık olan hipertansiyonun Grup 1 de %45,3 (n= 24) oranında olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu gruptaki hastaların %54,7 (n= 29)' sinde ise hipertansiyona raslanmamıştır. Grup 2 de yer alan kişilerin ise 6 (%10,9)' sında hipertansiyon tespit edilmiş iken 49 (%89,1)' unda hipertansiyona rastlanmamıştır. Hipertansiyon, yapılan bu çalışmada osteoartrit gelişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da diz osteoartritli hasta grubunda bulunan bu anlamlı farklılığın, hipertansiyona bağlı riski yaklaşık 6,8 kat arttırdığını da ortaya koymaktadır ( $\chi^2$ :15,897,  $p<0,001$ , OR: 6,759 %95 CI 2,473-18,474) (Tablo 4.1).

#### 4.2.3.Diyabetle İlgili Bulgular

Diyabet bakımından değerlendirildiğinde ise Grup 1' de yer alan 21 (%39,6) kişide diyabet tespit edilmişken, 32 (%60,4) hastada ise diyabet tespit edilmemiştir. Bununla birlikte Grup 2' de yer alan 1 (%1,8) kişi diyabetli iken, 54 (%98,2) kişi de ise diyabet tespit edilmemiştir. Bu bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, diyabetle osteoartrit arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Buna göre diyabetli hastalar kontrol grubunda yer alanlara göre yaklaşık 35 kat daha fazla risk altındadırlar ( $\chi^2$ :23,781,  $p<0,001$ , OR:35,438 %95 CI 4,548-276,153) (Tablo 4.1).

#### 4.2.4.Sigara İle İlgili Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları sigara tüketimi bakımından değerlendirildiğinde, Grup 1'deki hastaların 12 (%22,6)' sinin sigara kullandığı, 41 (%77,4)'nin ise kullanmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde, Grup 2' de sigara kullanmayanların sayısının, kullananlardan daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu grupta sigara kullananların sayısı 13 (%23,6) iken, kullanmayanlar ise 42 (%76,4)'dir. Bununla birlikte yapılan istatistiksel değerlendirmede, sigara tüketimi ile osteoartrit arasında,

hipertansiyon ve diyabetin aksine anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $\chi^2:0,015$ ,  $p > 0,05$ , OR: 0,946 %95 CI 0,386-2,314) (Tablo 4.1)

#### 4.2.5.Alkol İle İlgili Bulgular

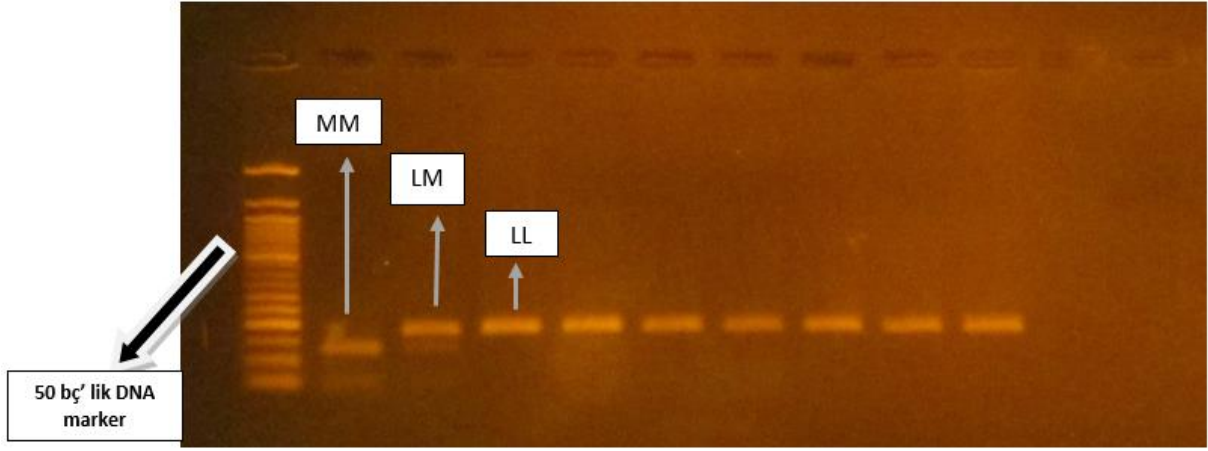
Sigara kullanımına benzer şekilde, Grup 1' de çalışmaya dahil edilen kişilerin sadece 3 (% 5,7)'ü alkol almaktaydı. Bununla birlikte 50 (%94,7) osteoartritli hastanın ise alkol kullanmadığı tespit edilmiştir. Grup 2' de yer alan hastaların, hasta grubundakilere benzer şekilde çok azı alkol kullanmaktaydı. Bu grupta sadece 6 (%10,9) kişi alkol kullanırken, toplam 55 kişiden 49 (%89,1)'u alkol kullanmamaktaydı. Bununla birlikte yapılan istatistiksel analiz sonucu sigara tüketimine benzer şekilde, osteoartritle alkol tüketimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $\chi^2:0,973$ ,  $p > 0,05$ , OR: 0,490 %95 CI 0,116-2,070) (Tablo 4.1).

#### 4.2.6.PON1-L55M Polimorfizmi ile İlgili Bulgular

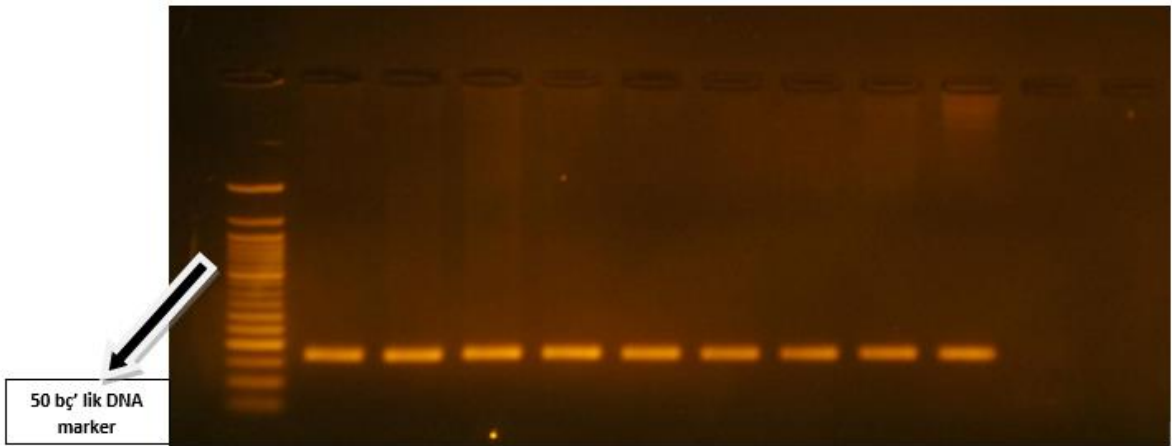
PON1-L55M polimorfizm tespiti için PZR ürünleri %2' lik agaroz jelde yürütülerek kontrol edilmiştir. Agaroz jelde 170 bç' lik özgül PZR ürününe ait bant elde edildiği gözlemlendikten sonra (Şekil 4.1), PZR ürünlerine NLAIII enzim kesimi uygulandı. NLAIII enzim kesimi sonrası agaroz jelde (%2' lik) yürütülen ve kesimi gerçekleşen örneklerden 170 bç'nin, 126 bç ve 44 bç olmak üzere iki bant elde edilen örnekleri PON1-L55M polimorfizmi bakımından homozigot mutant tip (MM) olarak değerlendirildi. NLAIII enzim kesimi gerçekleşmeyen ve agaroz jel elektroforezde 170 bç' lik tek bant veren örnekler PON1-L55M polimorfizmi bakımından homozigot doğal (LL) olarak değerlendirildi. 170, 126 ve 44 bç olmak üzere üç bant veren örnekler ise heterozigot mutant (LM) olarak kabul edildi (Şekil 4.2).

PON1-L55M polimorfizmi genotip frekansları, gruplar karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\chi^2=1.031$ ,  $p=0,597$ ). Grup 2 de yer alanların %38,2' si (n=21) LL genotipine, %50,9' u (n=28) LM genotipine, %10,9' u (n=6)

MM genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine Gnrup 1 de hastaların %47,2' si (n=25) LL genotipine, %41,2' si (n=22) LM genotipine ve %11,3' ü (n=6) MM genotipine sahiptir. PON1-L55M polimorfizmi toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde; 46 bireyin LL (%42,6), 50 bireyin LM (%46,3) ve 12 bireyin MM (%11,1) genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2).



**Şekil 4.1.** NlaIII enzim kesimi sonucunda ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü



**Şekil 4.2.** PZR ürünlerinin %2' lik agaroz jelde görüntüsü

Gruplar arası farklılık Ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri Pearson chi-square test ve Fischer's exact test'e göre alınmıştır.

Mutant tip M alleli taşıyanların oranı Grup 1 de %32,08 (n=28), Grup 2' de %36,36 (n=34) olduğu gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,345,  $\chi^2$ :0,892, %95 CI 0,322-1,488). L alleli taşıyanların ise %67,92'si (n=47) Grup 1' de, %63,64' ü (n=49) Grup 2' de yer almakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,946,  $\chi^2$ :0,005, %95 CI 0,289- 3,185). Özet olarak, PON1-L55M polimorfizmi genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hasta ve Kontrol Örneklerine ait PON1-L55M Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları.

PON1-L55M GENOTİP	KONTROL (n= 55)		HASTA (n= 53)		p değeri
	n	%	n	%	
LL	21	38,2	25	47,2	0,345
LM	28	50,9	22	41,2	0,327
MM	6	10,9	6	11,3	0,946
ALLELLER	Allel Sayımı (%)		Allel Sayımı (%)		p değeri
L	70 (%63,64) n=49		72 (%67,92) n=47		
M	40 (%36,36) n=34		34 (%32,08) n=28		0,345

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, diz osteoartrit ile PON1-L55M genetik polimorfizm arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Osteoartrit çeşitli sebeplerden dolayı (mekanik, fiziksel, fizyolojik, genetik sebepler gibi) eklemlerde dejenerasyon sonucu oluşan bir bozukluktur. İlerleyici bir formda olan osteoartrit en çok dizde olmak üzere el ve kalça eklemlerinde görülmektedir. Diz eklemlerinde görülen osteoartrit, ağrı ve hareket kısıtlılığına da sebep olması bakımından kişinin yaşam kalitesini azaltan niteliktedir. Bundan önce yapılan çalışmaların çoğunda özellikle ileri yaşlarda osteoartrit görülmektedir. Erişkin insanların %33' ünde 65 yaş üstü insanların ise %90' ında diz osteoartriti olduğu bildirilmiştir (1-5).

Daha önce yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu benzer sonuçlara ulaşmış olup, kadınların osteoartrit riski açısından erkeklere göre daha yüksek bir orana sahip oldukları gösterilmiştir. Osteoartritte cinsiyete bağlı olarak prevalans, insidans ve şiddetinin değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında 50 yaş üstü kadınların osteoartrit prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Yine Maleki Fischbach ve Jordan (5), Tütün ve ark. (3), Atmaca ve Özkan (28) ve Hussain (18) osteoartritin prevalansı bakımından kadın ve erkeklerin farklılıklara sahip olduğunu belirtmişlerdir. Farklı merkezlerde aynı an da yapılan başka bir çalışmada, Glass ve ark. (16) diz osteoartriti görülen kadınların diz ağrı seviyesinin ve fonksiyon kayıplarının erkeklere göre daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. 2007 ve 2008 yılları arasında Amerikan toplumunun yaklaşık %16' sını oluşturan 65 yaş ve üstü insanların 6 milyonunun diz osteoartriti olduğu bildirilmiş olup bunun 3,8 milyonunun kadın, 2,2 milyonunun ise erkek olduğu rapor edilmiştir (23).

Bizim çalışmamızda ise, diz osteoartriti riski bakımından erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar olmadığı bulunmuştur. Önceki çalışmaların aksine bu bulgu çalışma popülasyonunda az sayıda hasta ve kontrol grubu olmasından kaynaklanmış olabilir. Önceki çalışmalarda örneklem sayılarının yüksek olması bu durumu desteklemektedir.



Daha önceki yapılan çalışmalar, osteoartrite eşlik eden diğer hastalıkların osteoartritin gelişimi üzerine etkileri olduğunu bildirmiştir (1). Osteoartrite eşlik eden ciddi hastalıklardan birisi de T2D' tir. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, T2D ile osteoartrit gelişimi arasında pozitif bir ilişki vardır (15,63). Bu ilişki pozitif yönde olup, hipergliseminin osteoartritli hastalarda hem lokal hem de sistemik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Lokal toksisite, osteoartrit gelişiminde önemli matriks sertliği ve anormal subkondriyal kemik gelişimine sebep olmaktadır. Bununla birlikte sistemik toksisite sonucu nörolojik bozukluklar meydana gelmekte ve yine düşük seviyeli ve sürekli enflamasyona sebep olmaktadır. Özellikle düşük enflamasyon osteoartritli hastalar açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızda T2D ile osteoartrit arasında anlamlı bir ilişki olduğunun tespit edilmiş olması daha önce yapılan çalışmalarda T2D' nin osteoartrit oluşumu ve gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu fikrini desteklemektedir. Önceki çalışmalar çoğunlukla obezite ile birlikte diyabeti değerlendirmişler (17). Bizim çalışmamızda hastaların obezite durumu değerlendirilmemiş olup obeziteye bağlı mekanik diz eklem hasarının çalışmaya dahil edilen osteoartritli hastalar üzerinde etkisi tespit edilmemiştir. Bu nedenle hipergliseminin sadece lokal ve sistemik toksisite etkisi nedeniyle osteoartritin oluşumu ve gelişimi açısından çalışmaya dahil edilen popülasyon üzerinde etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Hipertansiyon, günümüzde önemli bir sağlık problemi olmakla birlikte pek çok çalışmada metabolik sendrom içerisinde (14,17,27) değerlendirilen bir hastalıktır. Daha önceki yapılan çalışmalarda Türkiye'de yaşa ve cisiyete göre düzenlenmiş prevalansının yaklaşık %32 olduğu, kadınlarda erkeklerden daha yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir (29). Bu çalışmada hipertansiyonun osteoartrit açısından bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmış olup osteoartrit ile diyabet arasında olduğu gibi hipertansiyonla osteoartrit arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yoshimura ve ark. (14) tarafından yapılan ve diz osteoartriti ile glikoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi ve aşırı kilo gibi metabolik risk faktörleri arasında ilişkileri inceleyen üç yıllık takip çalışmasında metabolik sendromun osteoartrit oluşumu ve gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Kanada'da yapılan başka bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen osteoartritli hastaların üçte ikisinin hipertansif oldukları bildirilmiştir (17). Yakın bir zamanda yapılan

bir çalışmada hipertansiyonun osteoartritli hastalarda bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Sekiz yıllık bu takip çalışması sonucunda diz osteoartrit ile hipertansiyon arasında küçük ama anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre diz osteoartritli hastalarda hipertansiyon gelişme riski %13 civarlarındadır (27). Hipertansiyonun osteoartritteki mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, hipertansiyon gelişiminde önemli olan disintegrin ve metalloproteinaz gibi moleküllerin eklem ekstrasellüler matriksinin dejenerasyonunda da önemli olduğunu ortaya koymuştur (21). Bu bilgiyi kanıt olarak gösteren Veronese ve ark.'na (27) göre başlangıçta hipertansiyonu olmayan osteoartritli kişilerin çoğunda hipertansiyon gelişmektedir. Yani Veronese ve ark.'na (27) göre daha önceki çalışmaların öne sürdüklerinin aksine osteoartrit hipertansiyon açısından bir risk faktörüdür.

Biz de çalışmamızda osteoartritle hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Sonuçlarımızın benzer bir çalışma olan Hawker ve ark.'nın (17) sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yine bizim sonuçlarımız, Yoshimura ve ark.'nın (14) sonuçları ile uyumlu olup hipertansiyon osteoartritli hastalar açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Osteoartrit oluşumu ve gelişiminde tartışmalı olan risk faktörlerinden bir diğeri ise sigara tüketimidir. Sigara tüketimin osteoartrit üzerine koruyucu etkisi olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi (19,26), osteoartrit üzerine negatif etkisi olan KVH, diyabet gibi hastalıkları kapsayan metabolik sendrom üzerine etkileri nedeni ile sigara tüketiminin osteoartrit üzerine etkilerinin değişebileceğini öne süren çalışmalarda mevcuttur (20,24). Sigara tüketiminin hsCRP üzerine olan etkilerinin osteoartritin gelişiminde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu öne süren Fernandes (21) ve Veronese (27), kronik enflamasyonun osteoartrit oluşumu ve gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülen KVH ve hipertansiyona neden olması, sigaranın osteoartrit üzerine etkilerine şüpheli yaklaşılmasına neden olur. Bu çalışmada sigara tüketiminin osteoartritle anlamlı bir ilişki göstermemiş olması Felson ve Zhang (20) ve Dube ve ark.'nın (24) çalışmalarını desteklemektedir. Nikotinin diz eklemlerinde artiküler kondriyositlerin çoğalmasına ve yine tip 2 kollajen sentezinin artmasında etkili olduğu bilinmekle birlikte Leung (19), Kong (26) ve Dube (24) ve ark. kronik enflamasyonu tetiklemesi nedeniyle sigara içenlerde daha fazla eklem sertliği

ve eklem ağrılarına sebep olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle uzun süreli sigara tüketiminin diz osteoartriti bakımından bir faydaya sahip olmadığı yine bu çalışmada ortaya konmuştur. Sigara tüketiminin insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri nedeniyle osteoartritli hastalar üzerinde de osteoartritin oluşum ve gelişimini arttıracak sekonder hastalıklara da yol açması bakımından önemli olduğunu öne süren Felson ve Zhang'un (20) bu fikri bu çalışma ile bu bakımdan desteklenmektedir. Sigara tüketiminin sonuçlarının tartışmalı olmasını sağlayan bir başka durum ise Leung ve ark'nın (19) çalışmalarında ortaya koydukları el, kalça ve spinal osteoartrit bakımından sigara tüketimi ile bir ilişkisi bulunmadığı bilgisidir. Leung ve ark.(19), sadece tekrarlayan diz osteoartriti bakımından bir ilişki olduğunu bulmuştur.

Bu çalışmada diz osteoartritinin sigara tüketimi ile de anlamlı bir ilişkisinin olmaması, Leung ve ark'nın (19) çalışmasında ortaya koyduğu gibi, sadece tekrarlayan diz osteoartriti hastalarında sigara tüketiminin koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte nikotinin osteoartrit ağrılarını azaltıcı etkisi ile bunun osteoartrit hastaları açısından tedavi sürecinde kullanılabileceği düşünülmektedir (24).

Alkol tüketiminin osteoartrite etkileri üzerine az sayıda çalışma yapılmış ve sonuçları tartışmalıdır (22,25). Zhang ve ark' nın (25) aksine Muthuri ve ark. (22) alkol tüketim çeşitlerinin osteoartrit üzerine etkilerini değerlendirmiş ve şarap tüketiminin sadece diz osteoartrisinde, bira tüketiminin ise el ve diz osteoartrisinde risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Beslenme şekli ile yakından ilişkisi olduğu bilinen osteoartritte, üzüm kabuğu ve üzümden yapılan şarapta bulunan polifenol resveratrolerinin potansiyel kıkırdak koruyucu aktivitesi olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte bira tüketiminin osteoartrit riski ile doğru orantılı olduğunu belirtmiştir. Bira tüketiminin kanda ürik asit konsantrasyonu artışı ile ilişkisi nedeniyle osteoartrit bakımından risk teşkil ettiğini bildirmiştir. Bununla birlikte Zhang ve ark (25) alkol tüketiminin osteoartrit ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını öne sürmüştür. Alkol tiplerinin değerlendirilmediği Zhang ve ark.'nın (25) çalışmasında ortaya konulan sonuçla bu çalışmada ortaya çıkan sonuç birbirini desteklemektedir.

Bu çalışmada da alkol tüketimi ile anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur. Muthuri ve ark'nın (22) aksine alkol tipleri ve osteoartrit üzerine etkileri bu çalışmada değerlendirilmemiştir.

PON gen ailesine mensup PON1 enzimi, vücutta hidrolitik aktivite (70), lipopolisakkarit inaktivasyonu (70,100) ve oksidatif veya peroksidatif aktiviteye (104,105) sahip olması bakımından önemlidir. Bu nedenle LDL oksidasyonunu önleyen, bakteriyel endotoksinlere ve organofosfatlara karşı koruma görevi yapan PON1 enziminin kodlama bölgesinde iki önemli polimorfizm mevcuttur. Bunlardan PON1-L55M polimorfizminin diz osteoartritli hastalardaki varlığı ve diz osteoartritiyle ilişkisi bu çalışma ile araştırılmıştır. PON1 enziminin osteoartritle ilişkisine dair az sayıda çalışma (8,32) varken diz osteoartritiyle PON1-L55M polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma yoktur. Bununla birlikte PON1-L55M polimorfizminin arterioskleroz, lösemi, T2D, osteoporoz, kardiovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalıkla ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (8,32,49,50). Soran ve ark. (8) yaptıkları çalışmada, diz osteoartritli hastalarda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin önemli derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Yine LOOH ve LDL'nin önemli derece de yüksek olduğu rapor edilen bu çalışmada PON1-L55M polimorfizmi, Ertürk ve ark. (32) çalışmalarında olduğu gibi genotipik veya fenotipik olarak değerlendirmeye alınmamıştır. Bununla birlikte bu iki çalışmada ox LDL ile PON1 enzim aktivitesi ile ters bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Özellikle, Soran ve ark. (8)'nin yaptıkları çalışmada paraoksonaz enzim aktivitelerinin önemli derecede düşük olduğu bulgusu, M allelinin osteoartritli hastalarda L allele göre daha fazla olduğunu düşündürmekteydi.

Bizim çalışmamızda, PON1-L55M polimorfizmi ile osteoartrit arasında genotipik ve fenotipik anlamda bir ilişki olmadığı ortaya çıkmıştır. Ertürk ve ark (32) PON1 enzim aktivitesinin osteoartritin şiddeti ile de ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada ise tüm hastalar grade 4 kategorisine dahildir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda PON1 aktivite çalışması yapılmamıştır.

Yine T2D hastalarında, PON1 enzim aktivite seviyelerinde azalmalar olduğu bilinmektedir. Yapılan metaanalizde, Avrupa popülasyonlarında PON1-L55M allelinin Tip 2 Diyabet açısından koruyucu olduğu ancak Asya popülasyonların da böyle bir durumun

söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada osteoartritli hastalarda, T2D' nin osteoartritle anlamlı bir ilişkiye sahip olması, çalışmaya dahil edilenlerde, PON1 enzim aktivite seviyelerinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte bu çalışmada PON1 enzim aktivite seviyeleri tespit edilmemiştir. Tip 2 diyabette azalan PON1 seviyelerinin hastaların düşük mRNA düzeylerine sahip M alleli taşıyıcısı olduklarına yönelik bir işaret olduğu düşüncesine karşılık bu çalışmada fenotipik açıdan osteoartritle anlamlı bir ilişkisi olmadığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada osteoartritli tip 2 diyabet hastalarında PON1-L55M polimorfizmi ayrıca değerlendirmeye alınmamıştır. Bu durum, azalan PON1 enzim aktivitesi ve serum konsantrasyonlarının tip 2 diyabet oluşum ve gelişimi açısından bir risk faktörü olmasına rağmen osteoartritli tip 2 diyabetli hastalarda böyle bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Eskişehir'de, 100 hipertansif hastada PON1 gen polimorfizminin araştırıldığı çalışmada (111), PON1 serum konsantrasyonlarının esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı derecede düşük olmasına rağmen PON1 gen polimorfizmleri ile güçlü bir ilişkinin bulunmadığı ortaya konmuştur. Enzim konsantrasyonlarının çalışılmadığı bu çalışmada hipertansiyonun osteoartritli hastalarda anlamlı bir ilişkisi olmasına rağmen PON1-L55M gen polimorfizmi ile osteoartrit arasında anlamlı bir ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Coşan ve ark.(111)'nin PON1-L55M gen polimorfizmi ile esansiyel hipertansif hastalar arasında anlamlı bir ilişki bulmaması ve yine mevcut bu çalışmada PON1-L55M gen polimorfizmi ile osteoartrit arasında anlamlı bir ilişki olmaması birbiri ile uyumludur.

## 6.KAYNAKLAR

1. Breedveld FC. Osteoarthritis the impact of a serious disease. *Rheumatology*, 2004; 43 (1):p. i4-i8.
2. Altındağ Ö, Sırmatel Ö, Tabur H. Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Demografik Özellikler ve Klinik parametrelerle İlişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006; **3(2)**:p. 62-66
3. Tütün Ş, Altın F, Özgönenel L, Çetin E. Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Demografik Özellikler ile Yaş, Ağrı, Cinsiyet ve Obezite Arasındaki İlişki. *İstanbul Med J*, 2010; **11(3)**:p. 109-112
4. Acar M. Romatoidartrit, Osteoartrit, Fibromiyalji Hastalarında Fiziksel Uygunluk ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Ankara, Başkent Üniversitesi, 2013.
5. Malekii-Fischbach M, Jordan JM. New developments in osteoarthritis. Sex differences in magnetic resonance imaging based biomarker sand in those of joint metabolism. *Arthritis Research & Therapy*, 2010; **12(212)**: doi:10.1186/ar3091.
6. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Clin Sports Med*, 2005; **24**:p. 1–12.
7. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA et al. Dejeneratif Eklem Hastalıkları, *TOTBID (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, 2007; **6(1-2)**:p. 56-65
8. Soran N, Altındağ Ö, Çakır H, Çelik H, Demirkol A, Aksoy N. Assessment of paraoxonase activities in patients with knee osteoarthritis. *Redox Report*, 2008;**13(5)**:p. 194-198.
9. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010; **1192(1)**:p. 230-237.

10. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, 2013; **21(1)**:p. 16-21.
11. Bonnet CS, Walsh D.A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*, 2005; **44(1)**:p. 7-16.
12. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005; **13(9)**:p. 769-781.
13. Berenbaum, F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*, 2011; **70**:p. 1354–1356.
14. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2012; **20(11)**:p. 1217-1226.
15. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetescare*, 2013; **36(2)**:p. 403-409.
16. Glass N, Segal NA, Sluka KA, et al. Examining sex differences in knee pain: the multi center osteoarthritis study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014; **22(8)**:p. 1100-1106.
17. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PloS one*, 2014; **9(3)**: doi:10.1371/journal.pone.0091286.g001
18. Hussain SM, Wang Y, Cicuttini FM, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to circulating sex steroid hormone concentrations in women. *Arthritis & Rheumatology*, 2014; **66 (8)**:p. 2144-2151.
19. Leung YY, Ang LW, Thumboo J, Wang R, Yuan JM, Koh WP. Cigarette smoking and risk of total knee replacement for severe osteoarthritis among Chinese in Singapore—the Singapore Chinese health study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014; **22(6)**:p. 764-770.

20. Felson DT, Zhang Y. Smoking and osteoarthritis: a review of the evidence and its implications. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, **23(3)**:p. 331-333.
21. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *European Journal of Clinical Investigation*, 2015; **45(4)**:p. 405-414.
22. Muthuri SG, Zhang W, Maciewicz RA, Muir K, Doherty M. Beer and wine consumption and risk of knee or hip osteoarthritis: a case control study. *Arthritis Research & Therapy*, 2015; **17(1)**: doi:10.1186/s13075-015-0534-4
23. Deshpande BR, Katzn JN, Solomon DH, et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care & Research*, 2016; **68(12)**:p. 1743-1750.
24. Dubè CE, Liu SH, Driban JB, McAlindon TE, Eaton CB, Lapane KL. The relationship between smoking and knee osteoarthritis in the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2016; **24(3)**:p. 465-472.
25. Zhang Y, Zeng C, Wei J, et al. Associations of cigarette smoking, betel quid chewing and alcohol consumption with high-sensitivity C-reactive protein in early radiographic knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMJ open*, 2016, **6(3)**: e010763. doi:10.1136/bmjopen-2015-010763.
26. Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017; **25(6)**:p. 809-816.
27. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Knee osteoarthritis and risk of hypertension: A longitudinal cohort study. *Rejuvenation research*, 2017; **21(1)**:p. 15-21.
28. Atmaca H, Özkan A. Diz Osteoartriti olan hastalarda gebelik ve vücut kitle indeksinin etkisi. *Abant Tıp Dergisi*, 2013; **2(1)**:p. 12-16.
29. Öngen Z. Çözümü zor bir toplumsal sorun: hipertansiyon. *Klinik Gelişim*, 2005; **18(2)**:p. 4-7.
30. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clinical Science*, 2004;**107**:p. 435–447.



31. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental Gerontology*, 2004; **39**:p. 59-66.
32. Ertürk C, Altay MA, Selek Ş, Koçyiğit A. Paraoxonase-1 activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis and their relationship with radiological and clinical parameters. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2012; **72**:p. 433–439.
33. Rosenblat M, Draganov D, Watson CE, Bisgaier CL, La Du BN, Aviram M. Mouse macrophage paraoxonase 2 activity is increased whereas cellular paraoxonase 3 activity is decreased under oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 2003; **23**:p. 468-474.
34. Costa LG, Cole TB, Jarik GP, Furlong CE. Functional genomics of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: Effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annu rev med*, 2003; **54**: p. 371–392
35. Draganov I, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: A brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004;**369**:p. 78–88
36. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gene Pharmacy*, 1998; **31(3)**:p. 329-336
37. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med*, 2003; **81**:p. 766–779
38. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis*, 1998; **139**:p. 307-315
39. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation*, 2001; **103**:p. 2283-2288
40. Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, Getz GS. Serum paraoxonase: Effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. *J Lipid Res*, 2003;**44**:p. 780-792

41. Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of the human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; **20**:p. 516-521
42. Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, McKinstry LA, Jarvik GP, Furlong CE. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene (PON1) expression. *Am J Hum. Genet*, 2001; **68**:p. 1428–1436
43. Gouédard C, Koum-Besson N, Barouki R, Morel Y. Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Mol. Pharmacol*, 2003; **63**:p. 945–956
44. Mackness M, Mackness B. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*, 2015; **567(1)**:p. 12-21.
45. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hasset C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The Molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet*, 1993; **3(1)**:p. 73-76.
46. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, 1996;**7(2)**:p. 69-76.
47. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*, 2000; **101**:p. 2510-2517.
48. Goswami B, Tayal D, Gupta N, Mallika V. Paraoxonase: A multifaceted biomolecule, *Clinica Chimica Acta*, 2009; **410(1–2)**:p. 1-12.
49. Tarçın Ö. Paraoksonaz-1 enzimi ve koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi. *Marmara Medical Journal*, 2011; **24(1)**:p. 59-63.
50. Koç HB, Kaçar Y. Paraoksonaz1 (Pon1) enzimi ve polimorfizmleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2012; **21(1)**:p. 27-41.
51. Hegele RA. Paraoxonase genes and disease. *Ann Med*, 1999; **31**:p. 217-224.

52. Sinan M. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin (PON1) Expressiyonu, Saflastırılması ve Bazı İlaçların Enzim Uzerine Etkilerinin Araştırılması. Balıkesir, Balıkesir Üniversitesi, 2005.
53. Regieli JJ, Jukema JW, Doevendans PA, et al. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; **54(14)**:p. 1238-1245.
54. Azizi F, Raiszadeh F, Solati MT, Etemadi A, Rahmani M, Arabi M. (2003). Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *Journal of endocrinological investigation*, 2003; **26(8)**:p. 703-709.
55. Mackness B, Durrington PN, Boulton AJM, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *European Journal of Clinical Investigation*, 2002;**32**:p. 259–264
56. James RW, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Froguel P, Blatter Garin MC. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2000;**29**:p.1390-1393.
57. Paragh G, Balla P, Katona E, Seres I, Égerházi A, Degrell I. Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2002; **252(2)**:p.63-67
58. Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP. New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; **95(11)**:p. 812-818.
59. Schroeder JC. Metabolic susceptibility to agricultural pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 2005;**31(1)**:p. 26-32.
60. De Roos AJ, Gold LS, Wang S, et al. Metabolic gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2006; **15(9)**:p. 1647-1653.

61. Juretić D, Tadijanović M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baričić M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J*, 2001; **42(2)**: p. 146-150
62. Cooper C, Javaid MK, Arden N. Epidemiology of osteoarthritis. In: Arden N, Blanco F, Cooper C, et al. eds. *Atlas of osteoarthritis*. Springer Healthcare, Tarporley; 2014: 21-36.
63. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgraduate medicine*, 2009; **121(6)**:p. 9-20.
64. Blanco FJ. Clinical features and diagnosis of osteoarthritis. In: Arden N, Blanco F, Cooper C, et al. eds. *Atlas of osteoarthritis*. Springer Healthcare, Tarporley; 2014: 55-68.
65. Vincent TL, Watt FE. Osteoarthritis. *Medicine*, 2014; **42(4)** :p. 213-219.
66. Koç B, Boyraz İ, Sarman H. Gonartozun patofizyolojisi ve klinik değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi*, 2015; **(4)4**:p. 413-419.
67. B.Yılmaz, E.Aktaş, F.S.Yılmaz, B.Kömür, C.Çopuroğlu, M.Özcan, M.Çiftdemir, E.Çopuroğlu. Beneficial effect of alprazolam on knee functions and analgesic use in patients diagnosed with anxiety and depression undergoing bilateral total knee arthroplasty. *The Open Orthopaedics Journal*. 2015, 9, 466-471.
68. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, et al. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2014; **66(12)**: p. 3317-3326.
69. Hunter D. Treatment of osteoarthritis. In: Arden N, Blanco F, Cooper C, et al. eds. *Atlas of osteoarthritis*. Springer Healthcare, Tarporley; 2014: 83-100
70. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2000; **25(3)**:p. 109-119.
71. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoksonase/arylesterase, evidence for one esterase catalyzing both activities". *Drug Metab Dispos*, 1991; **19(1)**:p. 100-106.

72. Jawad Z, Paoli M. Noval sequences propel familiar folds. *Structure*, 2002;**10**:p. 447-454.
73. Kuo CL, La Du BN. Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases. Structural stability and enzymatic activity. *Drug Metab Dispos*, 1998;**26**:p. 653-660.
74. Scharff EI, Koepke J, Fritzch G, Lucke C, Ruterjans H. Crystal structure of diisopropylfluorophosphatase from *Loligo vulgaris*. *Structure*, 2001;**9**:p.493-502
75. Fokine A, Morales R, Contreras-Martel C. Direct phasing at low resolution of a protein copurified with human paraoxonase (PON1). *Acta Crystallogr*, 2003; **D59**:p. 2083-2087.
76. Josse D, Ebel C, Stroebel D, et al. Oligometric states of the detergent-solubilized human serum paraoxonase (PON1). *J Biol Chem*, 2002; **277(36)**:p. 33386-33397.
77. Jonas A. Lecithin cholestrol acyltransferase. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000; **1529**:p. 245-256.
78. Aharoni A, Gaidukov L, Yagur S, Toker L, Silman I, Tawfik DS. Directed evolution of mammalian paraoxonases PON1 and PON3 for bacterial expression and catalytic specialization. *Proceedings National Academy of Sciencies of the USA (PNAS)*, 2004; **101(2)**:p. 482-487.
79. Josse D, Xie W, Renault F, et al. Identification of residues essential for human paraoxonases (PON1) arylesterase/organophosphatase activities. *Biochemistry*, 1999;**38**:p. 2816-2825.
80. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2004;**11(5)**:p. 412-419.
81. Deakin S, Leviev I, Brulhart Meynet MC, James RW. Paraoxonase-1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: A predominant role in vivo for polymorphic position -107 implicating the transcription factor Sp1 transcription factor. *Biochem J*, 2003a; **372**:p. 643-649.
82. Blatter Garin MC, Abbott C, Messmer S, et al. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme linked immunoassay: Population differences in protein concentrations. *Biochem J*, 1994; **304**:p. 549-554.

83. Martoglio B, Dobberstein B. Signal sequences: more than just greasy peptides. *Trends Cell Biol*, 1998;**8**:p. 41041–41045.
84. Deakin S, Leviev I, Guernier S, James RW. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: A role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003b;**23**:p. 2083-2089.
85. Sorenson RC, Bisgaiger CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;**19**:p. 2214–2225.
86. Oda MN, Bielicki JK, Berger T, Forte TM. Cysteine substitutions in apolipoprotein A-I primary structure modulate paraoxonase activity. *Biochemistry*, 2001;**40**:p. 1710–1718.
87. Playfer J, Eze LC, Bullen MF, Evans AP. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. *J Med Genet*, 1976;**13**:p. 337-342.
88. Aynacioglu ŞA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Nacak M, Tapanyığıt EE, Roots I. Paraoxonase 1 mutations in a Turkish population. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1999;**157**:p. 174-177.
89. Cherry N, Mackness MI, Durrington PN, et al. Paraoxonase (PON1) polymorphisms in farmers attributing ill health to sheep dip. *Lancet*, 2002;**359**:p. 763-764.
90. Allebrandt KV, Souza RLR, Chautard-Freire-Maia EA. Variability of the paraoxonase gene (PON1) in Euro- and Afro-Brazilians. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2002;**180**:p. 151-156.
91. Bonafe M, Marchegiani F, Cardelli M, et al. Genetic analysis of paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *Eur J Hum Genet*, 2002;**10**:p. 292–296.
92. Öztürk H. Diabetes mellitus'da paraoksonaz aktivitesi ve AOPP düzeyleri. İstanbul, T.C. Sağlık Bakanlığı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
93. Voetsch B, B.K., Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo, J, "Paraoxonase 192 Gln!Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults". *Stroke*, 33, (2002), 1459-1464.

94. Yamada M, S.N., Itoh Y, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H, "No association of paraoxonase genotype or atherosclerosis with cerebral amyloid angiopathy". *Stroke*, 33, (2002), 896-900.
95. Arca M, O.D., Montali A, Campagna F, Mangieri E, Tanzilli G, Campa PP, Ricci G, Verna R, Pannitteri G, "PON1 L55M Polymorphism Is Not A Predictor of Coronary Atherosclerosis Either Alone or in Combination With Q192R Polymorphism in An Italian Population". *Eur J Clin Invest*, 32,(2002), 9-15.
96. Sangvanich P, M.B., Gaskell SJ, Durrington P, Mackness M, "The effect of high-density lipoproteins on the formation of lipid/protein conjugates during in vitro oxidation of low-density lipoprotein". *Biochem Biophys Res Commun*, 300, (2003), 501-506.
97. Malin R, K.J., Janatuinen T, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, Jokela H, Laakso J, Jaakkola O, Solakivi T, Lehtimaki T, "Paraoxonase gene polymorphisms and coronary reactivity in young healthy men". *J Mol Med*,79, (2001), 449-458.
98. Lund-Katz, S., Liu, L.J., Thuahnai, S.T.& Philips, M.C., "High Density Lipoprotein Structure". *Front. Biosci.*, 8, (1998), D1044-D1054.
99. Navab, M.e.a., "High density associated enzymes:their role in vascular biology". *Curr. Opin. Lipidol*, 9, (1998), 449-456.
100. La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On The Physiological Role(s) of The Paraoxonases. *Chemico-Biological Interactions*, 1999;**119-120**:p. 379–388.
101. Hughes, J., Capleton, A., & Courage, C. (2002). *A review of the effects of low-level exposure to organophosphate pesticides on fetal and childhood health.* ". Institute for Environment and Health, , (2002), 1-72.
102. La Du BN. "Human Serum Paraoxonase/Arylesterase. In: Kalow W (ed) *Genetic Factors Influencing The Metabolism of Foreign Compounds*.(International encyclopedia of pharmacology and therapeutics". Pergamon Press, New York, , (2002), 51-91.
103. Sorenson RC, P.-P.S., Camper SA, La Du BN, "The genetic mapping and gene structure of mouse paraoxonase/arylesterase". *Genomics*, 30, (1995a), 431-38.

104. Jakubowski, H. (2000). Calcium-dependent Human Serum Homocysteine Thiolactone Hydrolase A PROTECTIVE MECHANISM AGAINST PROTEIN-HOMOCYSTEINYLLATION. *Journal of Biological Chemistry*, 275(6), 3957-3962.
105. Billecke S, D.D., Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN, "Human Serum Paraoxonase (PON1) Isozymes Q and R Hydrolyze Lactones and Cyclic Carbonate Esters". *Drug Metab. Dispos.*, 28, (2000), 1335-42.
106. Sutherland WH, Manning PJ, de Jong S, Allum AR, Jones SD, Williams, S. M. Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic post menopausal women. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2001;**50(3)**:p. 319-324.
107. Van der Gaag, M.S., van Tol, A., Scheek, L. M. et al., "Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men". *Atherosclerosis*, 147, (1999), 405-10.
108. Paragh G, B.P., Katona E, Seres I, Egerhazi A, Degrell I, "Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 252(2), (2002), 63-67.
109. Helbecque N, D.C., Vale'rie Codron, Claudine Berr, Philippe Amouyel, "Paraoxonase 1 gene polymorphisms and dementia in humans". *Neuroscience Letters*, 358, (2004), 41-44.
110. Li X, Wu Y, Zhang L, Cao Y, Li Y, Li J, Zhu L, Wu G. Comparison of three common DNA concentration measurement methods. *Anal Biochem.* 2014; 451:18-24.
111. Coşan DT, Çolak E, Saydam F, Yazıcı HU, Değirmenci I, Birdane A, Çolak E, Güneş HV. Association of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and concentration with essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, Volume 38, 2016 - Issue 7. Pages 602-607.



## EKLER

### HAM VERİLER

T-TESTGROUPS=hasta\_kontrol\_grub(1 0)  
/MISSING=ANALYSIS  
/VARIABLES=yaş  
/CRITERIA=CI(.95).

#### T-Test Notes

Output Created	20-APR-2018 11:30:40
Comments	
Input	Data C:\Users\Asus\Desktop\GONATROZ 24.09.2017.sav
	Active Dataset DataSet1
	Filter <none>
	Weight <none>
	Split File <none>
	N of Rows in Working Data File 108
Missing Value Handling	Definition of Missing User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax	T-TEST GROUPS=hasta_kontrol_grubu(1 0) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=yaş /CRITERIA=CI(.95).
Resources	Processor Time 00:00:00,02
	Elapsed Time 00:00:00,02

#### Group Statistics

hasta_kontrol_grubu	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş GONATROZ	53	68,15	7,564	1,039
yaş kontrol	55	66,78	9,875	1,331

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
	F	Sig.	t	df
yii Equal variances assumed	3,788	,054	,807	106
Equal variances not assumed			,811	100,922

**Independent Samples Test**

	t-test for Equality of Means			
	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence ...
				Lower
yii Equal variances assumed	,422	1,369	1,697	-1,996
Equal variances not assumed	,419	1,369	1,689	-1,981

**Independent Samples Test**

	t-test for Equality of Means	
	95% Confidence Interval of the ...	
	Upper	
yii Equal variances assumed	4,734	
Equal variances not assumed	4,719	

CROSSTABS

/TABLES=hasta\_kontrol\_grubu BY CİNSİYET diyabethipertansiyonsigara\_kullanımı alkol  
 /FORMAT=AVALUE TABLES  
 /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR  
 /CELLS=COUNT EXPECTEDROW COLUMN TOTAL  
 /COUNT ROUNDCELL.

**Crosst**  
**abs**  
**Notes**

Output Created		20-APR-2018 11:33:25
Comments		
Input	Data	C:\Users\Asus\Desktop\GONATROZ 24.09.2017.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	108
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY CİNSİYET diyabet hipertansiyon sigara_kullanımı alkol /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,03
	Elapsed Time	00:00:00,09
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * CİNSİYET	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * diyabet	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * hipertansiyon	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * sigara_kullanımı	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * alkol	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%

hasta\_kontrol\_grubu \* CİNSİYET

### Crosstab

			CİNSİYET		Total
			ERKEK	KADIN	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	11	44	55
		Expected	11,2	43,8	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	20,0%	80,0%	100,0%
		% within CİNSİYET	50,0%	51,2%	50,9%
		% of Total	10,2%	40,7%	50,9%
	GONATROZ	Count	11	42	53
		Expected	10,8	42,2	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	20,8%	79,2%	100,0%
		% within CİNSİYET	50,0%	48,8%	49,1%
		% of Total	10,2%	38,9%	49,1%
Total		Count	22	86	108
		Expected Count	22,0	86,0	108,0
		% within hasta_kontrol_grubu	20,4%	79,6%	100,0%
		% within CİNSİYET	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	20,4%	79,6%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,009 <sup>a</sup>	1	,922		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,009	1	,922		
Fisher's Exact Test				1,000	,556
Linear-by-Linear Association	,009	1	,923		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,80.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	-,007	,077	-,097	,922
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	,955	,374	2,435
For cohort CİNSİYET = ERKEK	,964	,457	2,031
For cohort CİNSİYET = KADIN	1,010	,834	1,222
N of Valid Cases	108		

hasta\_kontrol\_grubu \* diyabet

Crosstab

			diyabet		Total	
			yok	var		
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	54	1	55	
		Expected				
		Count	43,8	11,2	55,0	
		% within hasta_kontrol_grubu	98,2%	1,8%	100,0%	
		% within diyabet	62,8%	4,5%	50,9%	
			% of Total	50,0%	0,9%	50,9%
GONATROZ		Count	32	21	53	
		Expected				
		Count	42,2	10,8	53,0	
		% within hasta_kontrol_grubu	60,4%	39,6%	100,0%	
		% within diyabet	37,2%	95,5%	49,1%	
			% of Total	29,6%	19,4%	49,1%
Total		Count	86	22	108	
		Expected Count	86,0	22,0	108,0	
		% within hasta_kontrol_grubu	79,6%	20,4%	100,0%	
		% within diyabet	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Total	79,6%	20,4%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	23,781 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	21,507	1	,000		
Likelihood Ratio	28,016	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	23,561	1	,000		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,80.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,382	,073	4,877	,000
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	35,438	4,548	276,153
For cohort diyabet = yok	1,626	1,304	2,028
For cohort diyabet = var	,046	,006	,329
N of Valid Cases	108		

### hasta\_kontrol\_grubu \* hipertansiyon Crosstab

		hipertansiyon		Total	
		yok	var		
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count Expected	49	6	55
		Count	39,7	15,3	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	89,1%	10,9%	100,0%
		% within hipertansiyon	62,8%	20,0%	50,9%
		% of Total	45,4%	5,6%	50,9%
GONATROZ		Count Expected	29	24	53
		Count	38,3	14,7	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	54,7%	45,3%	100,0%
		% within hipertansiyon	37,2%	80,0%	49,1%
		% of Total	26,9%	22,2%	49,1%
Total		Count	78	30	108
		Expected Count	78,0	30,0	108,0
		% within hasta_kontrol_grubu	72,2%	27,8%	100,0%
		% within hipertansiyon	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	72,2%	27,8%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15,897 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	14,229	1	,000		
Likelihood Ratio	16,714	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	15,749	1	,000		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,72.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,346	,082	3,987	,000
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	6,759	2,473	18,474
For cohort hipertansiyon = yok	1,628	1,253	2,115
For cohort hipertansiyon = var	,241	,107	,542
N of Valid Cases	108		



hasta\_kontrol\_grubu \* sigara\_kullanımı

Crosstab

			sigara_kullanımı		Total
			kullanmıyor	kullanıyor	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	42	13	55
		Expected Count	42,3	12,7	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	76,4%	23,6%	100,0%
		% within sigara_kullanımı	50,6%	52,0%	50,9%
		% of Total	38,9%	12,0%	50,9%
GONATROZ		Count	41	12	53
		Expected Count	40,7	12,3	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	77,4%	22,6%	100,0%
		% within sigara_kullanımı	49,4%	48,0%	49,1%
		% of Total	38,0%	11,1%	49,1%
Total		Count	83	25	108
		Expected Count	83,0	25,0	108,0
		% within hasta_kontrol_grubu	76,9%	23,1%	100,0%
		% within sigara_kullanımı	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	76,9%	23,1%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,015 <sup>a</sup>	1	,902		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,015	1	,902		
Fisher's Exact Test				1,000	,542
Linear-by-Linear Association	,015	1	,903		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,27.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,010	,082	-,123	,902
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	,946	,386	2,314
For cohort sigara_kullanımı = kullanmıyor	,987	,803	1,214
For cohort sigara_kullanımı = kullanıyor	1,044	,525	2,077
N of Valid Cases	108		

### hasta\_kontrol\_grubu \* alkol Crosstab

			alkol		Total
			kullanmıyor	kullanıyor	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	49	6	55
		Expected	50,4	4,6	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	89,1%	10,9%	100,0%
		% within alkol	49,5%	66,7%	50,9%
		% of Total	45,4%	5,6%	50,9%
	GONATROZ	Count	50	3	53
		Expected	48,6	4,4	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	94,3%	5,7%	100,0%
		% within alkol	50,5%	33,3%	49,1%
		% of Total	46,3%	2,8%	49,1%
Total	Count	99	9	108	
	Expected Count	99,0	9,0	108,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	91,7%	8,3%	100,0%	
	% within alkol	100,0%	100,0%	100,0%	

% of Total	91,7%	8,3%	100,0%
------------	-------	------	--------

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,973 <sup>a</sup>	1	,324		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,408	1	,523		
Likelihood Ratio	,992	1	,319		
Fisher's Exact Test				,489	,263
Linear-by-Linear Association	,964	1	,326		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,42.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	-,053	,054	-,987	,324
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	,490	,116	2,070
For cohort alkol = kullanmıyor	,944	,843	1,058
For cohort alkol = kullanıyor	1,927	,508	7,313
N of Valid Cases	108		

CROSSTABS  
 /TABLES=hasta\_kontrol\_grubuBY PON1.55.GENOTİPLL.GENOTİPLM.GENOTİPMM. GENOTİP  
 L.ALLELM.ALLEL  
 /FORMAT=AVALUETABLES  
 /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR  
 /COUNT ROUNDCELL.

**Crosst  
abs**

Output Created		20-APR-2018 12:10:11
Comments		
Input	Data	C:\Users\Asus\Desktop\GONATROZ 24.09.2017.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	108
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY PON1.55.GENOTİP LL.GENOTİP LM.GENOTİP MM.GENOTİP L. ALLEL M.ALLEL /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,03
	Elapsed Time	00:00:00,03
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * PON1.55.GENOTIP	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LL. GENOTIP	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * LM. GENOTIP	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * MM. GENOTIP	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * L. ALLEL	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%
hasta_kontrol_grubu * M. ALLEL	108	100,0%	0	0,0%	108	100,0%

hasta\_kontrol\_grubu \* PON1.55.GENOTIP

### Crosstab

			PON1.55.GENOTIP	
			LL-homozigot wild	LM-heterozigot mutant
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	21	28
		Expected	23,4	25,5
		% within hasta_kontrol_grubu	38,2%	50,9%
	GONATROZ	Count	25	22
		Expected	22,6	24,5
		% within hasta_kontrol_grubu	47,2%	41,5%
Total	Count	46	50	
	Expected Count	46,0	50,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	42,6%	46,3%	
	% within PON1.55. GENOTIP	100,0%	100,0%	
	% of Total	42,6%	46,3%	

			PON1.55....	Total
			MM- homozigot mutant	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	6	55
		Expected		
		Count	6,1	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	10,9%	100,0%
		% within PON1.55. GENOTİP	50,0%	50,9%
%			5,6%	50,9%
GONATROZ		Count	6	53
		Expected		
		Count	5,9	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	11,3%	100,0%
		% within PON1.55. GENOTİP	50,0%	49,1%
%			5,6%	49,1%
Total		Count	12	108
		Expected Count	12,0	108,0
		% within hasta_kontrol_grubu	11,1%	100,0%
		% within PON1.55. GENOTİP	100,0%	100,0%
		% of Total	11,1%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)
Pearson Chi-Square	1,031 <sup>a</sup>	2	,597
Likelihood Ratio	1,033	2	,597
Linear-by-Linear Association	,449	1	,503
McNemar-Bowker Test	.	.	. <sup>b</sup>
N of Valid Cases	108		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,89.

b. Computed only for a PxP table, where P must be greater than 1.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	-,083	,081	-1,014	,311
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2\*2 table without empty cells.

### hasta\_kontrol\_grubu \* LL.GENOTİP

#### Crosstab

			LL.GENOTİP		Total
			YOK	VAR	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count Expected	34	21	55
		Count	31,6	23,4	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	61,8%	38,2%	100,0%
		% within LL.GENOTİP	54,8%	45,7%	50,9%
		% of Total	31,5%	19,4%	50,9%
	GONATROZ	Count Expected	28	25	53
		Count	30,4	22,6	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	52,8%	47,2%	100,0%
		% within LL.GENOTİP	45,2%	54,3%	49,1%
		% of Total	25,9%	23,1%	49,1%
Total	Count	62	46	108	
	Expected Count	62,0	46,0	108,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	57,4%	42,6%	100,0%	
	% within LL.GENOTİP	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	57,4%	42,6%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,892 <sup>a</sup>	1	,345		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,562	1	,453		
Likelihood Ratio	,893	1	,345		
Fisher's Exact Test				,437	,227
Linear-by-Linear Association	,883	1	,347		
McNemar Test				,392 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22,57.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,090	,095	,944	,345
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	1,446	,672	3,110
For cohort LL.GENOTİP = YOK	1,170	,843	1,625
For cohort LL.GENOTİP = VAR	,809	,521	1,258
N of Valid Cases	108		



hasta\_kontrol\_grubu \* LM.GENOTİP  
Crosstab

			LM.GENOTİP		Total
			YOK	VAR	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	27	28	55
		Expected			
		Count	29,5	25,5	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	49,1%	50,9%	100,0%
		% within LM.GENOTİP	46,6%	56,0%	50,9%
		% of Total	25,0%	25,9%	50,9%
	GONATROZ	Count	31	22	53
		Expected			
		Count	28,5	24,5	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	58,5%	41,5%	100,0%
		% within LM.GENOTİP	53,4%	44,0%	49,1%
		% of Total	28,7%	20,4%	49,1%
Total		Count	58	50	108
		Expected Count	58,0	50,0	108,0
		% within hasta_kontrol_grubu	53,7%	46,3%	100,0%
		% within LM.GENOTİP	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	53,7%	46,3%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,959 <sup>a</sup>	1	,327		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,618	1	,432		
Likelihood Ratio	,961	1	,327		
Fisher's Exact Test				,342	,216
Linear-by-Linear Association	,950	1	,330		
McNemar Test				,795 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,54.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,094	,096	-,979	,327
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	,684	,320	1,464
For cohort LM.GENOTİP = YOK	,839	,590	1,193
For cohort LM.GENOTİP = VAR	1,226	,813	1,851
N of Valid Cases	108		

### hasta\_kontrol\_grubu \* MM.GENOTİP Crosstab

			MM.GENOTİP		Total
			YOK	VAR	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count Expected	49	6	55
		Count	48,9	6,1	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	89,1%	10,9%	100,0%
		% within MM.GENOTİP	51,0%	50,0%	50,9%
		% of Total	45,4%	5,6%	50,9%
	GONATROZ	Count Expected	47	6	53
		Count	47,1	5,9	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	88,7%	11,3%	100,0%
		% within MM.GENOTİP	49,0%	50,0%	49,1%
		% of Total	43,5%	5,6%	49,1%
Total	Count	96	12	108	
	Expected Count	96,0	12,0	108,0	
	% within hasta_kontrol_grubu	88,9%	11,1%	100,0%	
	% within MM.GENOTİP	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	88,9%	11,1%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,005 <sup>a</sup>	1	,946		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,005	1	,946		
Fisher's Exact Test				1,000	,593
Linear-by-Linear Association	,005	1	,946		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,89.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,004	,061	,068	,946
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	1,043	,314	3,462
For cohort MM.GENOTİP = YOK	1,005	,879	1,148
For cohort MM.GENOTİP = VAR	,964	,332	2,801
N of Valid Cases	108		

**hasta\_kontrol\_grubu \* L.ALLEL**  
**Crosstab**

			L.ALLEL		Total	
			YOK	VAR		
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	Expected	6	49	55
		Count		6,1	48,9	55,0
		% within	hasta_kontrol_grubu	10,9%	89,1%	100,0%
		% within	L.ALLEL	50,0%	51,0%	50,9%
		% of Total		5,6%	45,4%	50,9%
	GONATROZ	Count	Expected	6	47	53
		Count		5,9	47,1	53,0
		% within	hasta_kontrol_grubu	11,3%	88,7%	100,0%
		% within	L.ALLEL	50,0%	49,0%	49,1%
		% of Total		5,6%	43,5%	49,1%
Total		Count		12	96	108
		Expected Count		12,0	96,0	108,0
		% within	hasta_kontrol_grubu	11,1%	88,9%	100,0%
		% within	L.ALLEL	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total		11,1%	88,9%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,005 <sup>a</sup>	1	,946		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,005	1	,946		
Fisher's Exact Test				1,000	,593
Linear-by-Linear Association	,005	1	,946		
McNemar Test				,000 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,89.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,004	,060	-,068	,946
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	,959	,289	3,185
For cohort L.ALLEL = YOK	,964	,332	2,801
For cohort L.ALLEL = VAR	1,005	,879	1,148
N of Valid Cases	108		

hasta\_kontrol\_grubu \* M.ALLEL

### Crosstab

			M.ALLEL		Total
			YOK	VAR	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count Expected	21	34	55
		Count	23,4	31,6	55,0
		% within hasta_kontrol_grubu	38,2%	61,8%	100,0%
		% within M.ALLEL	45,7%	54,8%	50,9%
		% of Total	19,4%	31,5%	50,9%
GONATROZ		Count Expected	25	28	53
		Count	22,6	30,4	53,0
		% within hasta_kontrol_grubu	47,2%	52,8%	100,0%
		% within M.ALLEL	54,3%	45,2%	49,1%
		% of Total	23,1%	25,9%	49,1%
Total		Count	46	62	108
		Expected Count	46,0	62,0	108,0
		% within hasta_kontrol_grubu	42,6%	57,4%	100,0%
		% within M.ALLEL	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	42,6%	57,4%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,892 <sup>a</sup>	1	,345		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,562	1	,453		
Likelihood Ratio	,893	1	,345		
Fisher's Exact Test				,437	,227
Linear-by-Linear Association	,883	1	,347		
McNemar Test				,298 <sup>c</sup>	
N of Valid Cases	108				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22,57.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

### Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error <sup>a</sup>	Approx. T <sup>b</sup>	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	-,090	,095	-,944	,345
N of Valid Cases	108			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / GONATROZ)	,692	,322	1,488
For cohort M.ALLEL = YOK	,809	,521	1,258
For cohort M.ALLEL = VAR	1,170	,843	1,625
N of Valid Cases	108		



Y.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1112

10 / 09 / 2015

Konu: Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başvurusu hk.

İlgili Makama (Sayın Mine Özdede)

Yeditepe Üniversitesi, Moleküler Tıp AD'da görevli Prof. Dr. Turgay İsbir 'in sorumlu olduğu "**PON1-192 ve PON1-L55M Genetik Polimorfizmlerinin Diz Osteoartriti ile İlişkisinin Araştırılması**" isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası (**1102 kayıt numaralı KAEK Başvuru Dosyası**), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **02.09.2015** tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıda ismi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (**KAEK Karar No: 525**).

Bilginizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Mine	<b>Soyadı</b>	Özdede
<b>Doğ.Yeri</b>	Birecik	<b>Doğ.Tar.</b>	10. 10 1983
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	
<b>Email</b>	mn_2007@msn.com	<b>Tel</b>	0537 799 0503

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	Yeditepe Üniversitesi	Halen
<b>Lisans</b>	Sinop Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu	2012
<b>Lise</b>	19 Mayıs Lisesi	2000

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Meslek Dersleri Öğretmeni	Ü.Ö Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	2016- Halen
<b>2.</b>	Ameliyathane Hemşiresi	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi	2013-2016
<b>3.</b>	Ameliyathane Hemşiresi	Acıbadem Sağlık Grubu	- 2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) ALES Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi